VASILE P. HEFCO

FIZIOLOGIA ANIMALELOR ȘI A OMULUI

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ, R. A.
BUCUREȘTI

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PREFAȚĂ

Fiziologia, ca știință interpretativă a fenomenelor biologice, stă la baza formării viitorilor profesori sau cercetători din diverse domenii ale biologiei teoretice și aplicative. De aceea, ea ocupă o pondere importantă în programele de învățământ ale facultăților ce pregătesc viitorii medici, biologi, biochimiști, psihologi sau de alte profesii.

Prezentul manual acoperă programa analitică a cursului de fiziologie, care se predă la secțiile facultăților de biologie și psihologie. De asemenea, în cuprinsul lucrării sunt incluse și temele care se cer în cadrul pregătirilor postuniversitare ale profesorilor de biologie (examenele de atestare și de grad).

Repartizarea capitolelor a avut în vedere ordinea desfășurării normale a proceselor fiziologice: apariția excitației, transmiterea și prelucrarea informației la diverse nivele ale sistemului nervos, elaborarea comenzilor și actul motor asociat sau nu cu anumite manifestări comportamentale. Deoarece mușchii se pretează mai bine pentru demonstrarea unor proprietăți fiziologice generale, s-a considerat oportun, din punct de vedere didactic, ca acest capitol să fie prezentat înainte de fiziologia sistemului nervos și nu după funcția motorie a sistemului nervos.

Fiziologia sistemului nervos vegetativ și a sistemului endocrin reprezintă veriga de legătură cu funcțiile de nutriție, care sunt tratate în ultima parte a prezentului manual.

Datorită legăturii care există între hormonii sexuali și funcția de reproducere, s-a considerat util, din punct de vedere didactic, ca aceste două funcții diferite să fie tratate în cadrul aceluiași capitol.

Fiecare proces fiziologic este prezentat așa cum este acceptat el de majoritatea autorilor contemporani, fără a expune prea multe teorii sau istoricul descoperirii respective. Pentru cei interesați, acest aspect poate fi găsit în bibliografia indicată la sfârșitul lucrării.

De asemenea, s-a considerat necesar ca un anume proces fiziologic tratat să fie prezentat inițial așa cum se desfășoară el la mamifere, în general, și la om, în special, iar unele particularități fiziologice în seria animală să fie tratate la sfârșitul fiecărui capitol. Considerăm că aceasta va corespunde și dezideratului beneficiarilor manualului — viitori sau actuali profesori de biologie — care vor trebui să predea separat fiziologia omului și fiziologia comparată.

Conștient că exigențele cititorilor vor fi numai parțial satisfăcute, voi fi foarte recunoscător tuturor celor care vor prezenta sugestii de îmbunătățire a lucrării de față.

În încheiere, exprim întreaga gratitudine domnului profesor dr. P. Delorme, de la Universitatea din Lille 1, prof. dr. I. R. Schwarz, de la Institutul de Fiziologie al Universității de Medicină din Hamburg, domnului academician I. Hăulică pentru literatura de specialitate pusă la dispoziție și colaboratorilor mei, șef de lucrări Ana Olariu și ing. I. Cazacu, pentru ajutorul acordat la finalizarea manuscrisului.

AUTORUL

ABREVIERI

A — adrenalina
Ach — acetilcolina
ADS — acţiunea dinamică specifică
AGN — acizi graşi neesterificaţi (liberi, nesaturaţi)
AP — aria postrema
CaM — calmodulina
CCK — colecistochinina
CR — coeficient respirator
CT — calcitonina
DA — sistemele dopaminergice
Dg sau DAG — diacilglicerolul
DMH — nucleul dorsomedial hipotalamic
DMV — nucleul motor al nervului vag
EEG — electroencefalograma
EEM — electromiograma
FM — fus neuromuscular
FR — formaţia reticulată
Fs — fascicul (e)
G — glucagon
Gg — ganglion
GISN — neuroni glucoinsensibili
GRN — neuroni glucoreceptori
GSN — neuroni glucosenzitivi
HDL — lipoproteine cu densitate mare
IDL — lipoproteine cu densitate intermediară
LCR — lichid cefalorahidian
LEC — lichid extracelular
LH — zona hipotalamică laterală
Ms sau msec — milisecunde
MN — muşchi neted
MB — metabolism bazal
αNA — sistemele alfa-noradrenergice
NA — noradrenalina
N — nucleu
NTS — nucleul tractusului solitar
OBF — scoarţa orbitofrontală
PAH — acid paraaminohipuric
POAH — aria preoptică şi hipotalamică anterioară
PVN — nucleul paraventricular
PVNH — nucleul paraventricular hipotalamic
PO_2 — presiunea parţială a O_2
PPSE — potenţial postsinaptic excitator
PPSI — potenţial postsinaptic inhibitor
RC — reflex condiţionat
RFG — rata filtrării glomerulare
RN — reflex necondiţionat
S sau sec — secunde
SNC — sistemul nervos central
SNP — sistemul nervos parasimpatic
SNS — sistemul nervos simpatic
SNV — sistemul nervos vegetativ
SRAA — sistemul reticulat activator ascendent
STH — somatohormon
TGL — trigliceride
Tm — transport maxim
VIP — peptidul intestinal vasoactiv
VMH — nucleul ventromedian hipotalamic
VLDL — lipoproteine cu densitate foarte scăzută

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

CUPRINS

PARTEA I.

PROBLEME GENERALE DE FIZIOLOGIE

Cap. 1. *POTENȚIALUL DE MEMBRANĂ. EXCITAREA NERVILOR* 13

1.1. Potențialul de repaus 13
1.2. Potențialul de acțiune 16
1.3. Excitanții și caracteristicile lor 22
1.4. Excitabilitatea și măsurarea ei 26
1.5. Conductibilitatea 27
1.6. Tipuri de fibre nervoase dintr-un nerv 29

Cap. 2. *TRANSMITEREA SINAPTICĂ* 31
2.1. Anatomia funcțională a sinapsei chimice neuro-neuronale 31
2.2. Acțiunea mediatorului asupra neuronului postsinaptic. Rolul receptorilor 33
2.3. Receptorii ionotropi. Potențialul postsinaptic excitator 34
2.4. Receptorii metabotropi 36
2.5. Sinapsele inhibitoare din SNS 40
2.6. Inactivarea mediatorului chimic 42
2.7. Natura mediatorilor chimici 42
2.8. Principiul Dale: fiecare neuron secretă un singur mediator 46
2.9. Sinapsele electrice 46
2.10. Unele caracteristici ale transmiterii sinaptice 47
2.11. Sinapsa neuromusculară 48
Cap. 3. *PRINCIPII GENERALE DE AUTOREGLARE* 51

PARTEA A II-A

FIZIOLOOGIA MUȘCHILOR ȘI A ORGANELOR ELECTRICE

Cap. 4. *FIZIOLOGIA MUȘCHILOR* 55

4.1. Fiziologia mușchilor striați scheletici 55
4.1.1. Structura fină a mușchilor striați 55
4.1.2. Interacțiunea filamentelor de actină „activată" cu punțile transversale ale miozinei. Teoria „mersului de-a lungul" a contracției 59
4.1.3. Inițierea contracției musculare: cuplarea electro-mecanică . . . 61
4.1.4. Sursa energetică a contracțiilor musculare 63
4.1.5. Termogeneza în timpul ciclului contracție-relaxare 64
4.1.6. Starea activă a mușchiului 65
4.1.7. Elasticitatea musculară 66
4.1.8. Tipuri de contracții 68
4.1.9. Travaliul muscular 73
4.1.10. Oboseala musculară 74
4.1.11. Unitatea motorie. Electromiografia 75
4.2. Particularitățile funcționale ale mușchilor netezi 77
4.2.1. Bazele fiziologice ale contracției musculaturii netede 77

BCU IAȘI - UNIVERSITY LIBRARY

Cap. 5. *ORGANELE ELECTRICE* 81
5.1. Morfologia organelor electrice 82
5.2. Fiziologia organelor electrice 83
5.3. Sistemele de comandă ale organelor electrice 84

PARTEA A III-A.

SISTEMUL NERVOS ŞI ANALIZATORII

Cap. 6. *TRANSMITEREA ŞI PRELUCRAREA INFORMAŢIEI IN SISTEMUL NERVOS CENTRAL ŞI PERIFERIC* 86
6.1. Informaţia, semnale şi impulsuri 86
6.2. Transmiterea intensităţii semnalelor prin tractusurile nervoase 86
6.3. Conducerea şi prelucrarea semnalelor în reţelele neuronale 87
Cap. 7. *PROPRIETĂŢILE GENERALE ALE RECEPTORILOR* 93
7.1. Codificarea calităţii stimulilor 94
7.2. Codificarea intensităţii stimulilor 95
7.3. Adaptarea receptorilor 98
7.4. Codificarea desfăşurării temporare a stimulilor 100
7.5. Codificarea distribuţiei spaţiale a stimulului 100
7.6. Controlul eferent al sensibilităţii receptorilor 101
Cap. 8. *FUNCŢIA SOMESTEZICĂ A SISTEMULUI NERVOS* 101
8.1. Sensibilitatea tactilă 101
8.1.1. Receptorii tactili 101
8.1.2. Detectarea vibraţiilor 104
8.2. Simţul poziţiei 105
8.2.1. Receptorii simţului poziţiei 105
8.3. Căile sensibilităţii somatice mecanoreceptive 107
8.3.1. Talamusul 110
8.4. Scoarţa somestezică 113
8.5. Aria asociativă somatică 116
8.6. Sensibilitatea termică 116
8.7. Sensibilitatea dureroasă 119
8.7.1. Receptorii algici 119
8.7.2. Căile de conducere şi segmentul central 120
8.7.3. Sistemul analgezic al creierului 123
Cap. 9. *SENSIBILITATEA AUDITIVĂ* 124
9.1. Transmiterea vibraţiilor acustice la cohlee 125
9.2. Anatomia funcţională a cohleei 126
9.3. Funcţionarea organului Corti 129
9.4. Exprimarea tăriei sunetelor 131
9.5. Căile auditive şi segmentul central acustic 131
9.6. Unele particularităţi ale auzului în seria animală 134
Cap. 10. *ORGANE DE SIMŢ PENTRU ECHILIBRU* 134
10.1. Detectarea acceleraţiei liniare prin receptorii din utriculă 137
10.2. Detectarea acceleraţiei angulare prin crestele ampulare 137
10.3. Conexiunile nervoase centrale ale receptorilor vestibulari 138
Cap. 11. *ANALIZATORUL OPTIC* 139
11.1. Mecanismul acomodării ochiului 139
11.2. Funcţia receptoare a retinei 144
11.3. Proiecţia retinei în SNC 154
11.4. Funcţia scoarţei vizuale 155
11.5. Unele particularităţi ale vederii în seria animală 158

Cap. 12. *SENSIBILITATEA GUSTATIVĂ* 159
12.1. Sensibilitatea gustativă la alte grupe de animale 162
Cap. 13. *SENSIBILITATEA OLFACTIVĂ* 162
13.1. Sensibilitatea olfactivă la alte grupe de animale 166
Cap. 14. *ELECTRORECEPȚIA* 166
Cap. 15. *FUNCȚIA SOMATOMOTORIE A SISTEMULUI NERVOS* 169
15.1. Sistemul somatomotor spinal 169
15.1.1. Organizarea funcțională a măduvei spinării 169
15.1.2. Fusul muscular și excitarea lui 171
15.1.3. Organul tendinos Golgi 174
15.1.4. Reflexele miotatice 174
15.1.5. Reflexele polisinaptice. Reflexul de flexie și de extensie 178
15.1.6. Reflexele intersegmentare 181
15.1.7. Șocul spinal 183
15.2. Controlul encefalic al motricității 183
15.2.1. Tonusul muscular și rigiditatea de decerebrare 184
15.2.2. Menținerea poziției și echilibrului 187
15.2.3. Funcția motorie a ganglionilor bazali 191
15.2.4. Controlul motricității exercitat de scoarța cerebrală 195
15.2.5. Funcția motorie a cerebelului 200
Cap. 16. *ACTIVITATEA NERVOASĂ SUPERIOARĂ* 208
16.1. Sistemul reticulat activator ascendent 208
16.2. Activitatea bioelectrică corticală 212
16.3. Somnul 214
16.4. Memoria 218
16.4.1. Memoria de scurtă durată și memoria de lungă durată 219
16.4.2. Bazele fiziologice ale memoriei 220
16.4.3. Consolidarea memoriei 223
16.4.4. Rolul unor zone cerebrale în procesul memoriei 224
16.4.5. Căile nervoase implicate în formarea memoriei cognitive . . . 225
16.5. Învățarea 227
16.5.1. Mecanismul fiziologic al formării legăturii temporare 232
16.5.2. Învățarea în cadrul sistemului motor 233
16.5.3. Învățarea deprinderilor 234
16.6. Rolul creierului în vorbire 236
Cap. 17. *FUNCȚIILE CREIERULUI ÎN COMPORTAMENT. SISTEMUL LIMBIC ȘI ROLUL HIPOTALAMUSULUI* 238
17.1. Plăcerea și suferința — Recompensa și pedeapsa 240
17.2. Rolul hipotalamusului în controlul stării de somn și veghe 242
17.3. Rolul altor componente ale sistemului limbic 242
Cap. 18. *SISTEMUL NERVOS VEGETATIV* 244
18.1. Organizarea SNV 245
18.2. Glanda medulosuprarenală 251
18.3. Arcul reflexelor vegetative 253
18.4. Reacția la stress a SN simpatic 254
18.5. Funcțiile vegetative ale trunchiului cerebral 255
18.6. Funcțiile vegetative ale hipotalamusului . . . . . .

PARTEA A IV-a

FIZIOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN ȘI REPRODUCEREA

Cap. 19. *FIZIOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN* 258
19.1. Comunicări intercelulare 258

BCU Cluj / UNIVERSITY LIBRARY

19.2. Interrelaţii neuroendocrine 259
19.3. Natura hormonilor 261
19.4. Mecanismele de acţiune a hormonilor 261
19.5. Hormonii hipofizotropi 265
19.5.1. Sistemul vascular porthipofizar 269
19.5.2. Importanţa practică a hormonilor hipofizotropi 270
19.5.3. Reglarea secreţiei liberinelor 270
19.6. Organele circumventriculare 271
19.7. Hipofiza 273
19.7.1. Somatotropina (STH sau GH) 275
19.7.2. Corticotropina 278
19.7.3. Tirotropina 280
19.7.4. Hormonii ganodotropi 281
19.7.5. Prolactina (PRL) 288
19.7.6. Melanotropinele (MSH) 290
19.7.7. Beta-lipotropina (β-LPH) 291
19.7.8. Hormonii neurohipofizari 292
19.7.8.1. Hormonul ADH 294
19.7.8.2. Ocitocina (OT) 296
19.8. Complexul neurosecretor caudal. Urofiza 298
19.9. Hormonii tiroidieni 299
10.10. Parathormonul 304
19.11. Calcitonina 305
19.12. Insulina 307
19.13. Glucagonul 311
19.14. Alţi hormoni pancreatici 312
19.15. Hormonii glandelor suprarenale (interrenale) 313
19.15.1. Mineralocorticoizii 314
19.15.2. Glucocorticoizi 316
19.15.3. Sexosteroizii corticosuprarenalieni 319
19.15.4. Unele anomalii ale secreţiei corticosuprarenaliene 319

Cap. 20. *HORMONII SEXUALI ŞI FUNCŢIA DE REPRODUCERE* 320
20.1. Funcţia de reproducere la mascul 321
20.1.1. Erecţia şi ejacularea 323
20.1.2. Funcţia endocrină a testiculelor 325
20.2. Funcţia sexuală şi de reproducere la femeie 328
20.2.1. Ciclul ovarian lunar 328
20.2.2. Ciclul endometrial 331
20.2.3. Ciclul sexual la mamifere neprimate 332
20.3. Hormonii sexuali femeli 333
20.4. Menopauza 337
20.5. Gestaţia 338
20.6. Naşterea 343
20.7. Lactaţia 345
20.7.1. Dezvoltarea glandelor mamare 345
20.7.2. Secreţia şi ejecţia laptelui 345
20.8. Particularităţi funcţionale ale fătului şi nou-născutului 348
20.9. Epifiza (glanda pineală) 351
20.10. Alte secreţii endocrine 355
20.10.1. Histamina 356
20.10.2. Serotonina (5-HT) 356

20.10.3. Prostaglandinele 357
20.10.4. Peptidul atrial natriuretic 360
20.10.5. Eritropoietina 361
20.11. Sistemul neuroendocrin al nevertebratelor 362
20.11.1. Sistemul neuroendocrin al insectelor 363
20.11.2. Controlul reproducerii la insecte 368
20.11.3. Alte efecte hormonale 370
20.12. Feromonii 370

PARTEA A V-a

FUNCȚIILE DE NUTRIȚIE

Cap. 21. *FIZIOLOGIA DIGESTIEI* 375
21.1. Considerații generale ale reglării tractusului gastrointestinal 375
21.1.1. Inervația tractusului gastrointestinal 375
21.1.2. Controlul hormonal al activității gastrointestinale 377
21.2. Activitățile tubului digestiv 381
21.2.1. Motilitatea tubului digestiv 381
21.2.1.1. Masticația 382
21.2.1.2. Deglutiția 382
21.2.1.3. Motilitatea gastrică 386
21.2.1.4. Motilitatea intestinului subțire 388
21.2.1.5. Motilitatea colonului 391
21.2.1.6. Defecația 392
21.2.2. Funcția secretoare a tubului digestiv 393
21.2.2.1. Secreția salivară 393
21.2.2.2. Secreția esofagului 396
21.2.2.3. Secreția stomacului 396
21.2.2.4. Secreția pancreatică 401
21.2.2.5. Secreția biliară 404
21.2.2.6. Secreția intestinului subțire 405
21.2.2.7. Secrețiile intestinului gros 406
21.2.3. Digestia și absorbția 407
21.2.3.1. Digestia și absorbția glucidelor 407
21.2.3.2. Digestia proteinelor și a acizilor nucleici 410
21.2.3.3. Digestia și absorbția lipidelor 411
21.2.3.4. Absorbția vitaminelor 414
21.2.3.5. Absorbția electroliților și a apei 414
21.3. *UNELE PARTICULARITĂȚI ALE DIGESTIEI ÎN SERIA ANIMALĂ* 419
21.3.1. Tratament mecanic 419
21.3.2. Deplasarea conținutului intestinal 420
21.3.3. Digestia chimică 420
21.3.4. Digestia cu ajutorul organismelor simbionte 422
21.3.5. Mecanismul de transport 425
21.3.6. Coordonarea activității digestive 426
Cap. 22. *RESPIRAȚIA* 426
22.1. Ventilația pulmonară 427
22.1.1. Mecanica respirației 427
22.1.2. Volume. capacități și debite respiratorii 432
21.2. Schimbul gazelor la nivelul alveolelor 434
22.3. Transportul oxigenului prin sânge 437

B.C.U. „M. EMINESCU" IAȘI
BIOLOGIE

BCU IAȘI UNIVERSITY LIBRARY

22.4. Transportul CO_2 440
22.5. Presiunile parțiale ale gazelor în țesuturi 442
22.6. Reglarea respirației 444
22.6.1. Centrii resptiratori 444
22.6.2. Receptorii și căile aferente 447
22.6.3. Căile eferente 450
22.6.4. Reglarea comportamentală și voluntară a respirației 451
22.6.5. Reglarea tonusului mușchilor arborelui bronșic 451
22.7. Funcțiile nerespiratorii ale plămânului 452
22.8. Unele particularități ale respirației în seria animală 454
22.8.1. Difuzia directă 454
22.8.2. Tegumentul ca organ respirator 454
22.8.3. Branhiile 455
22.8.4. Respirația traheală 458
22.8.5. Respirația pulmonară 460
22.9. Respirația la animalele scufundătoare 467
22.10. Respirația externă auxiliară 469
22.11. Particularități ale funcției respiratorii a sângelui 469
22.12. Secreția de gaz. Vezicula înotătoare 473
Cap. 23. *FIZIOLGIA CIRCULAȚIEI* 476
23.1. Fiziologia cordului 476
23.1.1. Proprietățile funcționale ale miocardului 477
23.1.2. Ciclul cardiac 481
23.1.3. Zgomotele cardiace 484
23.1.4. Debitul cardiac 486
23.1.5. Travaliul cardiac 486
23.1.6. Electrocardiograma (ECG) 487
23.2. Fiziologia circulației sângelui în vase 488
23.2.1. Aspecte hemodinamice 488
23.2.2. Tipuri de curgere a sângelui 490
23.2.3. Viteza de scurgere a sângelui 491
23.2.4. Presiunea arterială 491
23.2.5. Pulsul arterial 494
23.2.6. Circulația capilară 495
23.2.7. Circulația venoasă 499
23.3. Reglarea activității cardio-vasculare 502
23.3.1. Mecanismele reglatoare intrinseci 502
23.3.2. Reglarea umorală locală 503
23.3.3. Reglarea umorală pe cale sistemică 503
23.3.4. Reglarea nervoasă a activității cardiace 504
23.3.4.1. Zonele reflexogene 505
23.3.4.2. Căile aferente 506
23.3.4.3. Centrii cardio-vasomotori 507
23.3.4.4. Controlul centrului vasomotor de către etajele nervoase superioare 507
23.3.4.5. Căile eferente 508
23.4. Controlul angiogenezei 511
23.5. Circulația limfatică 511
Cap. 24. *FORMAREA URINEI. MICȚIUNEA* 512
24.1. Anatomia funcțională a nefronului 513
24.2. Filtrarea glomerulară 515
24.3. Urina primară 521

24.3.1. Reabsorbția și secreția la nivelul tubilor renali 522
24.3.2. Mecanismul de concentrare și de diluare a urinei: mecanismul contracurentului 530
24.4. Micțiunea 535
24.5. Rolul excretor al pielii 538
24.6. Unele particularități ale excreției în seria animală 540
24.6.1. Osmoreglatori și osmoconformeri 540
24.6.2. Organele osmoreglatoare ale nevertebratelor 546
24.6.3. Vacuolele contractile ca organe osmoreglatoare 554
23.6.4. Excreția produșilor de catabolism 554

Cap. 25. *ASPECTE ALE HOMEOSTAZIEI MEDIULUI INTERN* 559

25.1. Reglarea concentrației ionilor din lichidul extracelular 559
25.1.1. Importanța ionilor de Na^+ și K 559
25.1.2. Reglarea concentrației Na extracelular 560
25.1.3. Reglarea concentrației ionului de potasiu 562
25.1.4. Rolul ionilor de calciu 563
25.1.5. Repartiția Ca în organism 563
25.1.6. Echilibrul calciului 564
25.1.7. Controlul homeostaziei calciului 565
25.1.8. Reglarea concentrației anionilor din LEC 567

25.2. Reglarea apei corporale 568
25.2.1. Rolul hipotalamusului în reglarea echilibrului hidric 569
25.2.2. Controlul volumului sanguin 571
25.2.3. Controlul volumului lichidului interstițial 573
25.2.4. Controlul volumului lichidului intracelular 574

25.3. Reglarea echilibrului acido-bazic 574
25.3.1. Sistemele tampon din sânge 575
25.3.2. Reglarea pH-ului pe calea respiratorie 576
25.3.3. Reglarea concentrației ionilor de H pe cale renală 578
25.3.4. Acidoza și alcaloza 581
25.3.5. Rolul altor organe în menținerea *p*H-ului 581

Cap. 26. *REGLAREA NEUROENDOCRINĂ A METABOLISMELOR INTERMEDIARE* 582

26.1. Reglarea metabolismului glucidic 582
26.1.1. Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului glucidic . . 583
26.1.2. Reglarea hormonală a metabolismului glucidic 586

26.2. Reglarea metabolismului lipidic 589
26.2.1. Rolul hipotalamusului în liporeglare 591
26.2.2. Reglarea hormonală a metabolismului lipidic 592
26.2.3. Colesterolul și fosfolipidele 595

26.3. Reglarea metabolismului proteic 596
26.3.1. Rolul hipotalamusului în reglarea metabolismului proteic . . . 597
26.3.2. Reglarea hormonală a metabolismului proteic 598

BCU IAȘI - CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Cap. 27. *METABOLISMUL ENERGETIC* 599
27.1. Căldura ca numitor comun al întregii energii eliberate de corp . . . 600
27.2. Măsurarea metabolismului energetic 601
27.3. Factorii care afectează rata metabolică 603
27.4. Metabolismul bazal 605
Cap. 28. *ALIMENTAȚIA* 608
28.1. Mecanismele centrale implicate în reglarea alimentației 608
28.2. Rația alimentară și necesarul în principii nutritivi 613
Cap. 29. *POIKILOTERMIA, HOMEOTERMIA ȘI HETEROTERMIA* 616
29.1. Compensarea termică la poikiloterme 617
29.2. Filogenia homeotermiei 619
29.3. Homeotermia 621
29.3.1. Termogeneza 623
29.3.2. Termoliza 624
29.3.3. Rolul hipotalamusului în termoreglare 627
29.4. Heterotermia 628
BIBLIOGRAFIE 632

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PARTEA I

PROBLEME GENERALE DE FIZIOLOGIE

CAPITOLUL 1

POTENȚIALUL DE MEMBRANĂ. EXCITAREA NERVILOR

Între interiorul celulei și lichidul extracelular există o diferență de potențial denumită *potențial de membrană*. Funcțiile majorității celulelor pot fi controlate prin variațiile acestui potențial. Modificările potențialului de membrană pot fi considerate ca unități de informație, care ajută organismul în coordonarea activităților exercitate de grupuri celulare. De exemplu, informațiile generate de acțiunea factorilor de mediu ajung într-un centru nervos unde sunt prelucrate și vor fi folosite de organism în vederea adaptării la mediu. La baza tuturor funcțiilor se află *potențialul de repaus al membranei* și modificările acestui potențial, care sunt transmise prin celule. Prezentăm, mai jos, modul de generare al potențialului de membrană și condițiile care guvernează modificările sale.

1.1. POTENȚIALUL DE REPAUS

Măsurarea potențialului de membrană. Diferența de potențial care există între interiorul unei celule și lichidul interstițial — potențialul de membrană — poate fi măsurată prin racordarea unui pol al instrumentului de măsurat cu interiorul unei celule, iar celălat pol cu spațiul extracelular. Aparatul de măsură este legat de preparatul de testat prin intermediul electrozilor (fig. 1). De regulă, ca electrozi se utilizează microelectrozi (capilare) de sticlă umpluți cu un electrolit (KCl), care pot fi introduși în interiorul celulei. Pentru a nu leza celula, microelectrozii au vârful foarte fin (sub un μm).

Dacă ambii electrozi sunt plasați în spațiul extracelular (fig. 1, *A*), nu se înregistrează diferențe de potențial. Potențialul spațiului extracelular este considerat a fi zero. În figura 1, *B* potențialul zero este indicat ca *potențial extracelular*. În momentul străpungerii membranei de către microelectrod se înregistrează o cădere bruscă de potențial în direcție negativă până la circa — 75 mV (fig. 1, *B*). Deoarece diferența de potențial apare numai în momentul străpungerii membranei, potențialul se numește *potențial de membrană*.

La majoritatea celulelor potențialul de membrană rămâne constant un timp îndelungat, cu condiția ca asupra celulei să nu se exercite in-

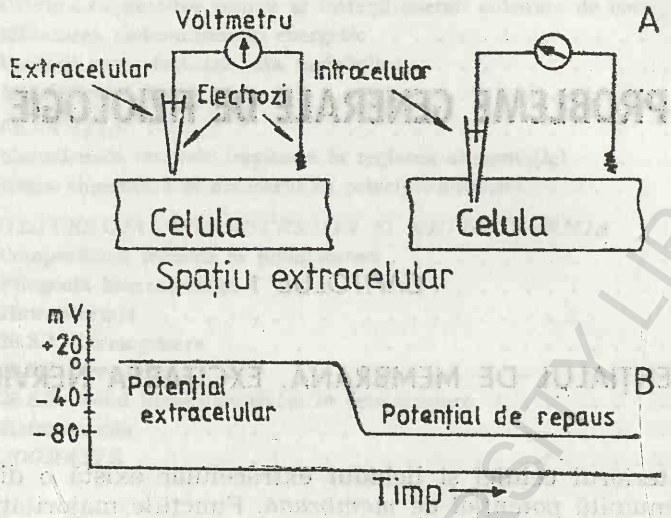


Fig. 1. *A* — modul de plasare al electrozilor în vederea măsurării potențialului extracelular sau intracelular; *B* — potențialul de membrană înainte și după pătrunderea electrodului în celulă.

fluențe externe. Când celula se află în această stare, potențialul de membrană poartă denumirea de *potențial de repaus*. În celulele musculare sau în neuroni potențialul de repaus este totdeauna negativ și are o amplitudine constantă. În fibrele musculare mari și fibrele nervoase groase valoarea lui este de circa —90 mV. În fibrele nervoase și musculare mai subțiri, cum sunt cele ale musculaturii netede și ale majorității neuronilor sistemului nervos central (SNC), potențialul de repaus are valori cuprinse între —40 —60 mV.

Originea potențialului de repaus. Înainte de a explica originea potențialului de repaus, trebuie precizate următoarele:

1) Membrana nervului prezintă o *pompă de* $Na^+—K^+$, reprezentată prin *ATP-ază* $Na^+—K^+$ *dependentă*, Na^+ fiind pompat spre exterior, iar K^+ spre interior, deci împotriva gradientului de concentrație. Pompa este electrogenă, deoarece pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizat se pompează spre exterior $3Na^+$, iar spre interior 2 K^+ (fig. 2). Prin

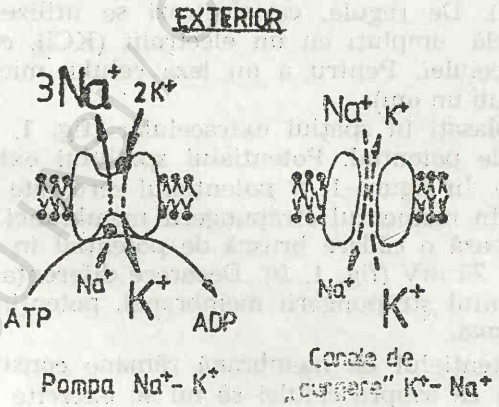


Fig. 2. Caracteristicile funcționale ale pompei $Na^+—K^+$ și ale canalelor de „curgere" a potasiului — sodiului.

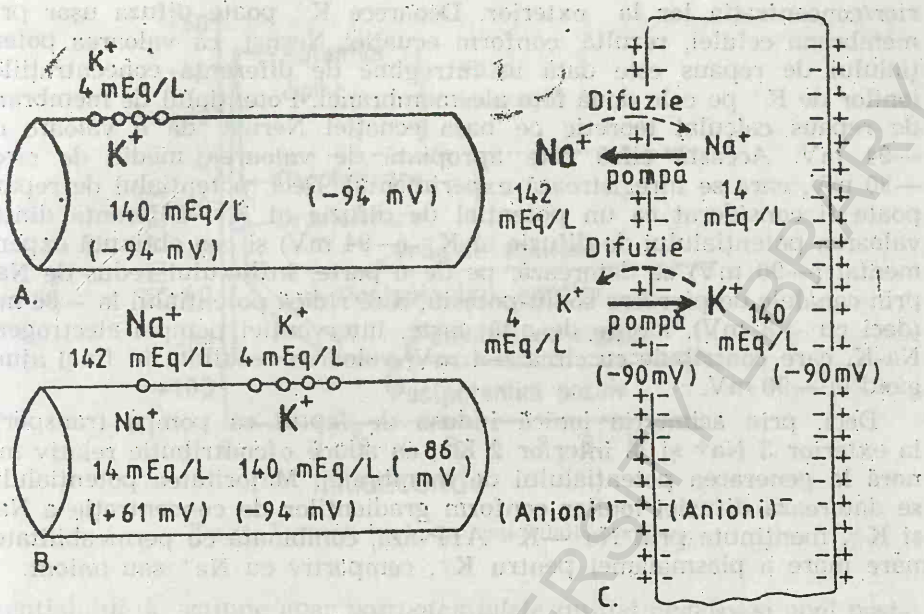


Fig. 3. Stabilirea potențialului de repaus în trei condiții separate: *A* — contribuția adusă numai de difuzia potasiului; *B* — contribuția adusă de difuzia potasiului și a sodiului; *C* — contribuția difuziei sodiului și a transportul activ prin pompa de Na —K (după G u y t o n).

intervenția pompei de Na^+—K^+ se realizează transmembranar gradientul de concentrație al Na^+ și K^+, sodiul extracelular fiind de circa 10 ori mai concentrat decât intracelular (142 mEq/l/14 mEq/l), potasiul intracelular fiind de circa 35 ori mai concentrat decât extracelular (4 mEq/l/140 mEq/l) (fig. 3).

2) Membrana este prevăzută cu proteine transportoare prin care ionii de Na^+ și K^+ se pot scurge conform gradientului de concentrație. Canalele prin aceste proteine se numesc *canale de pierdere* (curgere) *a potasiului-sodiului*, în special a potasiului, pentru care canalul este de circa 100 ori mai permeabil. Canalele de pierdere permit difuzia pasivă a cationilor conform sensului gradientului de concentrație (v. fig. 3).

3) În interiorul fibrei nervoase se găsește un mare număr de anioni reprezentați în special prin proteine și compuși fosfați și sulfați organici, care nu pot difuza prin canalele membranare. Deoarece nu pot părăsi interiorul axonului, orice deficit de sarcini pozitive din interiorul membranei produce un exces de ioni negativi. Din această cauză ionii negativi impermeabili sunt responsabili de încărcarea negativă a interiorului fibrelor.

Potențialul membranar de repaus poate fi considerat ca reprezentând suma potențialelor de echilibru pentru principalii ioni aflați în mediul extra- și intracelular, în funcție de permeabilitatea membranei pentru fiecare tip de ion. Prin potențial de echilibru al unui ion (E) se înțelege diferența de potențial realizată prin repartiția la echilibru a unui ion pe cele două fețe ale membranei, potențial ce poate fi calculat cu ajutorul ecuației Nernst: E (mV) = —61 log. concentrației ionilor la inte-

rior/concentrația lor la exterior. Deoarece K^+ poate difuza ușor prin membrana celulei, rezultă, conform ecuației Nernst, că valoarea potențialului de repaus este dată în întregime de diferența concentrațiilor ionilor de K^+ pe cele două fețe ale membranei. Potențialul de membrană de repaus calculat teoretic pe baza ecuației Nernst dă o valoare de —94 mV. Această cifră este apropiată de valoarea medie de circa —90 mV, care se înregistrează experimental. Deci, potențialul de repaus poate fi considerat ca un potențial de difuzie al K^+. Diferența dintre valoarea potențialului de difuzie al K^+ (—94 mV) și cea obținută experimental (—90 mV) se datorează, pe de o parte, influxului redus de Na^+ prin canalele de pierdere sodiu-potasiu, care ridică potențialul la —86 mV (deci cu +8 mV), iar pe de altă parte, intervenției pompei electrogene Na-K, care contribuie cu circa —4 mV, valoarea rezultată în final ajungând la —90 mV.

Deci, prin asimetria ionică indusă de faptul că pompa transportă la exterior 3 Na^+ și la interior 2 K^+, ea aduce o contribuție relativ minoră la generarea potențialului de membrană. Majoritatea potențialului se datorează difuziei ionilor conform gradienților de concentrație a Na^+ și K^+, menținute prin Na^+—K^+ ATP-ază, combinată cu permeabilitatea mare mare a plasmalamei pentru K^+, compartiv cu Na^+ sau anioni.

1.2. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE

Atâta timp cât membrana fibrei nervoase nu este deranjată, potențialul de membrană rămâne la valoarea de —90 mV, denumit *potențial de repaus*. Orice factor care modifică brusc permeabilitatea membranei pentru unii ioni produce o secvență de modificări rapide în potențialul de membrană, determinând apariția potențialului de acțiune, care durează câteva fracțiuni de secundă, după care revine la valoarea de repaus.

Potențialele de acțiune apar la nivelul membranelor celulelor nervoase și musculare ale unor receptori, al celulelor secretoare și protozoarelor. Ele îndeplinesc două funcții majore: *1)* transmit rapid informația pe distanțe mari în fibrele nervoase și musculare și *2)* controlează răspunsurile efectorilor ca, de exemplu, contracția musculară sau secreția neurotransmițătorilor și a hormonilor.

În figura 4 sunt indicați termenii diferitelor faze ale potențialului de acțiune. Potențialul de acțiune începe printr-o modificare pozitivă foarte rapidă, denumită *faza ascendentă („upstroke")*, care durează în fibrele musculare și nervoase ale homeotermelor circa 0,2—0,5 ms. In faza ascendentă celula pierde sarcinile negative de repaus, sau polarizarea ei, din care cauză ea se numește *faza de depolarizare*. La majoritatea celulelor depolarizarea se continuă dincolo de zero, spre potențialul pozitiv. Porțiunea pozitivă a potențialului de acțiune se numește *„overshoot"*, sau *potențial inversat*. Diferența de potențial între valoarea de repaus și vârful potențialului reprezintă *spike potențial* (potențialul de vârf). Odată cu atingerea vârfului, potențialul de acțiune revine spre potențialul de repaus. Acest proces este denumit *repolarizare*, deoarece are loc refacerea polarizării normale a membranei. Spre sfârșitul

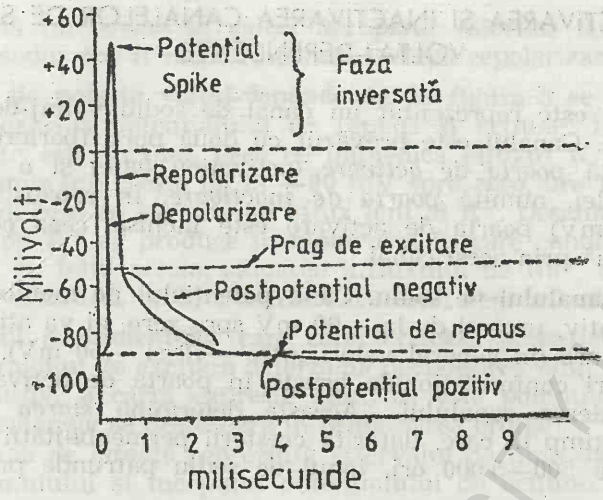


Fig. 4. Termenii fazelor potențialului de acțiune.

potențialului de acțiune apar *postpotențialele* (inițial negativ și apoi postpotențialul pozitiv).

Potențialul de acțiune apare numai în momentul când potențialul de repaus crește în măsură suficientă, aptă să declanșeze reacțiile în lanț, care duc la apariția *potențialului de acțiune*. De regulă, este necesară o creștere bruscă a potențialului cu 15—30 mV. De exemplu, în fibrele nervoase groase este necesară o creștere a potențialului de la —90 mV la —65 mV. Acest nivel de —65 mV se numește *prag de excitare*. După atingerea pragului potențialului de acțiune se dezvoltă sub o formă explozivă, fiind independent de intensitatea stimulului care l-a declanșat. Pentru un stimul dat, axonul răspunde printr-un potențial de acțiune maximal, sau nu răspunde deloc, deci un mod de comportare supus legii „totul sau nimic". Trebuie să subliniem că potențialul de acțiune al unui axon nu are întotdeauna aceeași amplitudine, deoarece rezervele energetice ale axonului pot fi influențate de numeroși factori. Totuși, pentru o anumită stare dată, axonul va reacționa la un stimul prag printr-un răspuns maxim.

Deci, *potențialul de acțiune* poate fi definit ca o *succesiune stereotipă a depolarizării și repolarizării membranei*, care are loc ori de câte ori membrana este depolarizată dincolo de potențialul de prag. Celulele, la nivelul cărora se poate declanșa potențialul de acțiune, se numesc *celule excitabile*. Excitabilitatea este o proprietate tipică a celulelor nervoase și musculare.

Să analizăm în detaliu modul de instalare a potențialului de acțiune. Factorii de bază, care determină depolarizarea și repolarizarea membranei în perioada potențialului de acțiune, sunt *canalele de sodiu și canalele de potasiu voltaj-dependente* (cu porți electrice). Se numesc voltaj-dependente, deoarece deschiderea și închiderea lor este determinată de modificarea voltajului membranar. Aceste două tipuri de canale voltaj-dependente operează alături de pompa de Na^+—K^+ și de canalele de pierdere Na^+—K^+.

1.2.1. ACTIVAREA ȘI INACTIVAREA CANALELOR DE SODIU VOLTAJ-DEPENDENTE

În figura 5 este reprezentat un canal de sodiu voltaj-dependent în 3 stări diferite. Canalul este prevăzut cu două porți (bariere): o poartă externă, numită *poarta de activare* (activation gate) și o poartă spre interiorul celulei, numită *poarta de inactivare*. În repaus (potențialul egal cu —90 mV) poarta de activare este închisă, ceea ce împiedică pătrunderea Na^+ prin acest canal.

Activarea canalului de sodiu. Când potențialul de membrană devine mai puțin negativ, urcând de la —90 mV spre zero, el va atinge în final pragul de excitare (în general valori între —70 și —50 mV), care determină modificări conformaționale bruște în poarta de activare, ceea ce produce deschiderea canalului. Aceasta determină *starea de activare a membranei*, timp în care, datorită creșterii permeabilității membranei pentru Na^+ de 500—5 000 ori, ionul de sodiu pătrunde prin canal în celulă.

Inactivarea canalului de sodiu. Aceeași creștere a voltajului, care a determinat deschiderea porții de activare, determină închiderea porții de inactivare. Totuși închiderea porții are loc după o latență de câteva fracțiuni de ms de la momentul deschiderii, ceea ce permite pătrunderea în celulă a unei cantități suficiente de Na^+, apte de a depolariza membrana (v. fig. 5). În acest moment începe repolarizarea membranei. Poarta de inactivare nu se va redeschide până în momentul în care potențialul

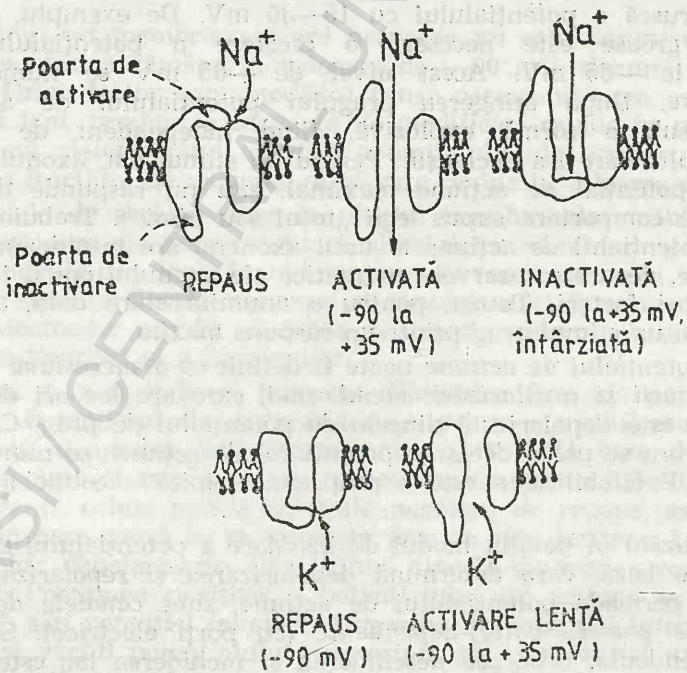


Fig. 5. Caracteristicile canalelor de sodiu și potasiu voltaj-dependente. Canalele de potasiu se activează numai când potențialul atinge valori pozitive.

de membrană nu revine la valori apropiate valorilor de repaus. Deci, canalele de sodiu pot fi redeschise numai după repolarizarea membranei.

Canalele de potasiu voltaj-dependente. În figura 5 se observă aceste canale în perioada potențialului de repaus și acțiune. În perioada de repaus poarta este închisă, ceea ce împiedică efluxul K^+. Când potențialul de membrană crește de la —90 mV spre zero, are loc deschiderea lentă a porții, ceea ce permite un eflux lent al K^+. Deschiderea completă a canalelor de K^+ se produce în momentul în care canalele de Na^+ au fost închise. În felul acesta, stoparea influxului de Na^+, concomitent cu accentuarea efluxului de K^+, accelerează mult repolarizarea.

Rezumatul evenimentelor care caracterizează potențialul de acțiune. Atingerea pragului de excitare determină declanșarea unui fenomen membranar exploziv, a cărui expresie electrică este potențialul de acțiune (fig. 6). Fenomenele se desfășoară în următoarea ordine:

1) *Perioada de latență* reprezintă intervalul de timp dintre momentul aplicării stimulului și începutul potențialului de acțiune. Durează circa

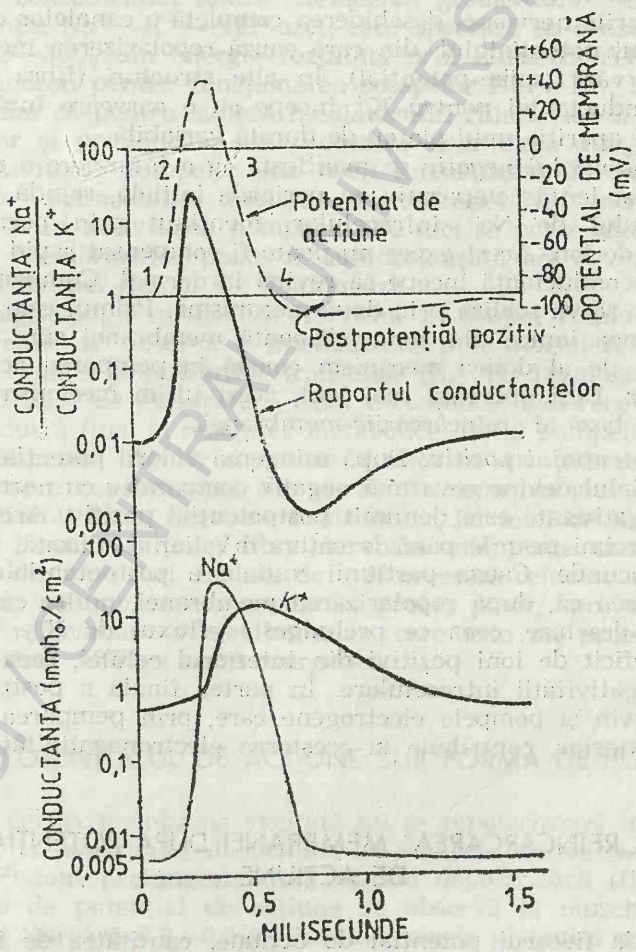


Fig. 6. Modificarea conductanței pentru Na și K în timpul potențialului de acțiune. Fazele potențialului sunt numerotate ca în text.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITARĂ

0,1 ms, timp în care potențialul de membrană se deplasează progresiv de la valoarea de repaus la valoarea pragului de excitare. În acest moment se deschid canalele de sodiu voltaj-dependente și conductibilitatea pentru Na^+ ($g\ Na^+$) crește rapid de circa 5 000 ori.

2) *Depolarizarea.* După perioada de latență influxul în avalanșă al ionului de Na^+ determină depolarizarea membranei, continuată cu o trecere în zona valorilor pozitive denumită „faza inversată". Valoarea deflexiunii, pornită de la nivelul de repaus, este de circa 100—120 mV.

3) *Repolarizarea.* Acumularea masivă a Na^+ în interiorul celulei acționează ca o frână, reducând la nivelul vârfului potențialului de acțiune pătrunderea în continuare a acestui ion. Se închid canalele de Na^+ și conductanța membranei pentru acest ion revine la valoarea de repaus. În acest moment are loc deschiderea completă a canalelor de K^+ voltaj-dependente, care determină creșterea conductanței membranei pentru K^+ de 10—40 ori. Ionii de K^+, aflați în concentrație mare în interiorul celulei, părăsesc celula, iar potențialul revine spre zona valorilor negative (repolarizare).

În structurile nervoase, deschiderea completă a canalelor de K^+ coincide cu vârful potențialului, din care cauză repolarizarea începe abrupt, chiar de la vârf (spike-potențial). În alte structuri (fibra miocardică) creșterea conductanței pentru K^+ începe cu o oarecare întârziere, fapt ce determină apariția unui platou de durată variabilă.

4) *Postpotențialul negativ* se manifestă ca o întârziere a repolarizării ce devine mai lentă comparativ cu perioada inițială, rapidă. El se datorează excesului de Na^+ intracelular, menținut prin permeabilitatea scăzută față de ion. Acest exces nu poate fi compensat rapid prin ieșirea K^+, a cărui conductanță începe să revină la normal. Compensarea excesului de Na^+ se va realiza prin două mecanisme. Primul este reprezentat prin difuziunea ionică din zona adiacentă membranei spre restul citoplasmei. Cel de al doilea mecanism constă în pomparea activă a Na^+ spre exterior. Deși operează mai lent, acest ultim mecanism reprezintă procedeul de bază al „reîncărcării" membranei.

5) *Postpotențialul pozitiv.* După atingerea valorii potențialului de repaus, potențialul devine ceva mai negativ comparativ cu normalul. Acest exces de negativitate este denumit postpotențial pozitiv. Are o amplitudine de la zecimi de mV până la câțiva mV, iar ca durată, 50 ms până la câteva secunde. Cauza porțiunii inițiale a postpotențialului pozitiv constă în aceea că, după repolarizarea membranei, multe canale de K^+ rămân încă deschise, ceea ce prelungește efluxul de K^+. Ca urmare, apare un deficit de ioni pozitivi din interiorul celulei, ceea ce duce la creșterea negativității intracelulare. În partea finală a postpotențialului pozitiv intervin și pompele electrogene care, prin pomparea în exces a Na^+ spre exterior, contribuie la creșterea electronegativității.

1.2.2. „REÎNCĂRCAREA" MEMBRANEI DUPĂ POTENȚIALELE DE ACȚIUNE

Cu ocazia fiecărui potențial de acțiune, cantitatea de ioni Na^+ și K^+ ce difuzează prin membrana nervului este extrem de mică. Totuși, transmiterea unui număr mare de impulsuri de-a lungul fibrei reduce

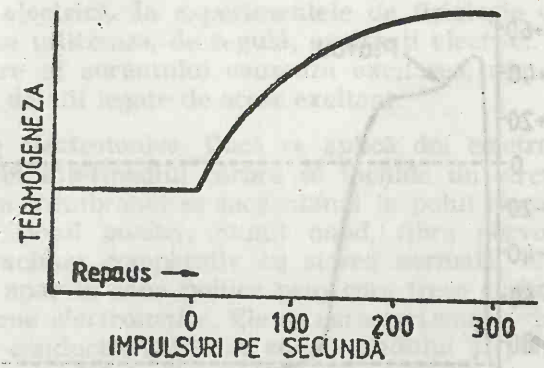


Fig. 7. Termogeneza nervului în funcție de frecvența potențialelor de acțiune (după G u y t o n).

gradientului concentrației ionice. Refacerea gradientului se realizează prin intervenția Na^+—K^+—ATP-azei, care operează cu consum de energie. Circa 15—30% din energia rezultată prin hidroliza ATP-ului este folosită de neuron pentru funcționarea pompelor Na^+—K^+. Pentru comparație, arătăm că pentru sinteza mediatorului chimic sau a transformărilor lipidelor și proteinelor sunt necesare doar circa 10% din totalul energiei. Activitatea pompelor este mult intensificată de creșterea concentrației Na^+ intracelular: dublarea concentrației Na^+ intracelular intensifică de 8 ori activitatea pompelor. De aici se poate ușor deduce că reîncărcarea membranelor poate fi autodeclanșată ori de câte ori gradientul concentrației Na^+ și K^+ diminuează.

Dacă înregistrăm termogeneza nervului în timpul conducerii impulsurilor nervoase, se observă o intensificare a termogenezei paralel cu creșterea frecvenței impulsurilor transmise (fig. 7). Termogeneza reprezintă o modalitate de măsurare a ratei metabolice, deoarece căldura reprezintă produsul final al reacțiilor metabolice. Rolul pompelor de Na^+—K^+ în reîncărcarea fibrelor nervoase constă în menținerea unei diferențe adecvate a concentrației Na^+ și K^+ transmembranar. În cazul în care metabolismul fibrei nervoase scade brusc, iar ionii de Na^+ și K^+ nu și-au reluat locurile inițiale, fibra nervoasă mai poate transmite circa 0.5 milioane de impulsuri înainte de a fi necesară reîncărcarea sa. Deci potențialul de acțiune ca atare este un proces pasiv, spre deosebire de procesul de reîncărcare a membranelor care este un proces activ ce necesită folosirea ATP ca sursă energetică.

1.2.3. POTENȚIALUL DE ACȚIUNE SUB FORMĂ DE PLATOU

În unele cazuri membrana excitată nu se repolarizează imediat după depolarizare, ci potențialul de acțiune se menține câteva ms sub formă de platou. Platoul prelungește mult durata depolarizării (fig. 8).

Acest tip de potențial de acțiune se observă la mușchiul cardiac, unde platoul durează 0,2—0,3 s. Durata mare a platoului este determinată de diferiți factori. În primul rând, în fibra miocardului depolarizarea este determinată de 2 tipuri de canale: *1)* canale obișnuite de Na^+

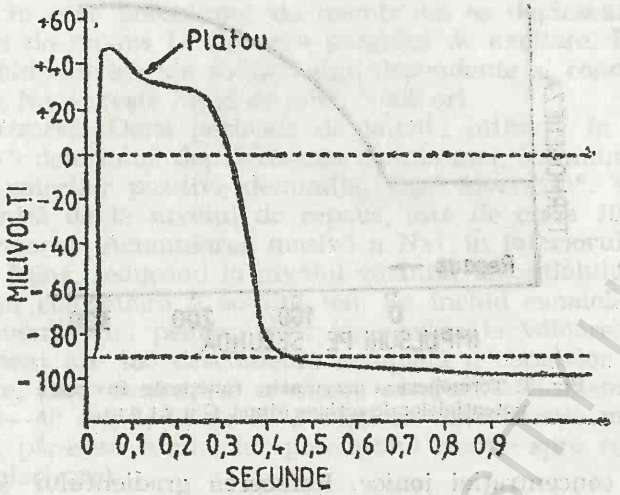


Fig. 8. Potențialul de acțiune sub forma de platou în fibra miocardică.

voltaj-dependente, numite *canale rapide* și *2)* canale de Ca^{2+}—Na^{+} voltaj-dependente, care se activează lent, din care cauză se numesc *canale rapide* și *2j* canale de Ca^{2+}—Na^{+} voltaj-dependente, care se activează lent, din care cauză se numesc *canale lente*. Ele permit în special influxul de Ca^{2+}, dar într-o oarecare măsură și a Na^{+}. Activarea canalelor rapide determină apariția vârfului potențialului, în timp ce activarea lentă dar prelungită a canalelor lente este responsabilă în mare parte de menținerea platoului.

Un alt factor implicat în apariția platoului este reprezentat de faptul că în unele structuri excitabile activarea canalelor de K^{+} voltaj-dependente nu are loc decât spre sfârșitul platoului, ceea ce întârzie instalarea repolarizării. Odată ce canalele de K^{+} se activează, moment care coincide cu închiderea canalelor de Ca^{2+}—Na^{+}, repolarizarea se produce rapid.

1.3. EXCITANȚII ȘI CARACTERISTICILE LOR

Stimularea chimică. Orice factor care determină activarea suficientă a canalelor de Na^{+} voltaj-dependente declanșează apariția potențialului de acțiune. De exemplu, unele substanțe chimice pot excita fibra nervoasă prin mărirea permeabilității membranei pentru Na^{+}. În categoria excitanților chimici intră acizii, bazele, aproape orice soluție salină în concentrație mare și îndeosebi acetilcolina, care constituie mediatorul chimic al multor sinapse. În prezent sunt cunoscute câteva zeci de substanțe chimice care pot excita diferite zone nervoase.

Stimularea mecanică. Strivirea, ciupirea sau înțeparea unei fibre nervoase pot determina apariția potențialului de acțiune. Toți mecanoreceptorii (tactili, chinestezici, acustici etc.) se excită la excitanți mecanici

Stimularea electrică. În experimentele de fiziologie experimentală și în scop clinic se utilizează, de regulă, excitanți electrici. Totuși, nu orice mod de aplicare al curentului cauzează excitarea, din care cauză vom prezenta unele detalii legate de acest excitant.

Fenomenele electrotonice. Dacă se aplică doi electrozi pe suprafața membranei, prin intermediul cărora se închide un circuit electric continuu, excitarea membranei se face numai la polul negativ numit *catod*, în timp ce la polul pozitiv, numit *anod*, fibra nervoasă devine mai rezistentă la excitare comparativ cu starea normală. Modificările fibrei nervoase, care apar în zona polilor prin care trece curentul continuu, se numesc *fenomene electrotonice*. Ele se caracterizează prin creșterea excitabilității și a conductibilității în zona catodului și prin modificări inverse în zona anodului. Cauza acestor fenomene este următoarea (fig. 9): reamintim că pentru inițierea potențialului de acțiune este necesară deschiderea canalelor de Na^+ voltaj-dependente, care se produce atunci când potențialul de membrană crește la valoarea pragului de excitare. Curentul catodic, prin sarcinile negative induse, neutralizează o parte de sarcini pozitive de repaus, ceea ce face ca potențialul de membrană să se apropie sau să depășească valoarea pragului de excitare. Aceasta determină creșterea excitabilității de la catod. La anod se produc fenomene inverse: sarcinile pozitive, aduse de anod, hiperpolarizează membrana. Ca urmare electronegativitatea din interiorul celulei crește, ceea ce depărtează valoarea pragului de excitare de potențialul de repaus, fenomen ce determină scăderea excitabilității membranei. După întreruperea circuitului electric modificările excitabilității și ale conductibilității din zona celor doi poli se inversează.

Importanța intensității stimulilor. Pentru a apărea procesul de excitație, stimulul trebuie să fie suficient de intens. Intensitatea minimă a excitantului, aptă de a produce un impuls, se numește *intensitate de prag*. Intensitățile excitanților sub valoarea pragului de excitare se numesc intensități *subliminale*.

Stimularea membranelor excitabile cu excitanți subliminali, care nu dau naștere potențialelor de acțiune propagate, provoacă modificări de conductibilitate și de potențial cu caracter local, reversibil; un răspuns

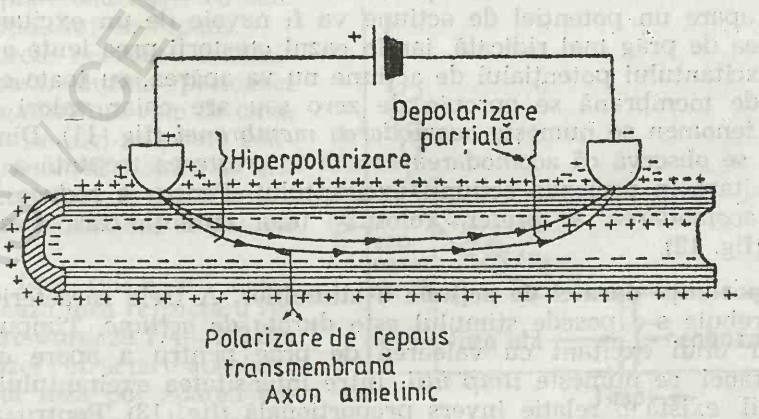


Fig. 9. Electrotonusul fiziologic.

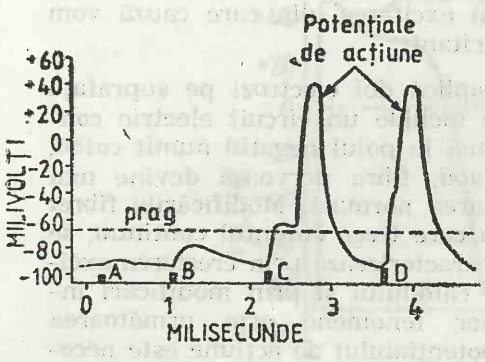


Fig. 10. Potențiale locale.

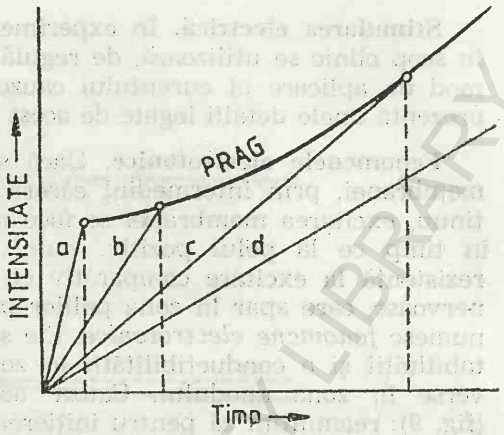


Fig. 11. Acomodarea. Un curent care se aplică lent (*b*, *c*) este mai puțin eficace decât unul care se aplică brusc (*a*). Dacă creșterea este foarte lentă (*d*), el nu va atinge pragul de excitare.

local nu se propagă (fig. 10). Spre deosebire de potențialul de acțiune, potențialul local nu se supune legii „tot sau nimic", adică nu este maximal, ci crește în amplitudine proporțional cu intensitatea excitantului până la valoarea de prag, când apare potențialul de acțiune. În figura 10 se observă creșterea amplitudinii potențialelor locale (*A*, *B*) paralel cu creșterea intensității stimulului și generarea potențialelor de acțiune (*C*, *D*), când se ajunge la valoarea de prag sau supraliminală.

Importanța vitezei de creștere a stimulilor. A doua caracteristică a stimulilor este viteza lor de creștere, adică *rapiditatea, bruschețea* cu care se aplică. Dacă potențialul de membrană crește foarte lent, din cauza unor excitanți ce cresc lent în intensitate, porțile de inactivare a canalelor de Na^+ vor avea timp să se închidă în perioada în care porțile de activare a canalelor de Na^+ sunt deschise. Ca urmare, deschiderea canalelor de Na^+, prin care se realizează influxul Na^+, va fi mai puțin eficace, deoarece multe porți de inactivare a Na^+ vor fi deja închise. Deci, în cazul unei creșteri lente a intensității excitantului, pentru a apare un potențial de acțiune va fi nevoie de un excitant având valoarea de prag mai ridicată, iar în cazul creșterii prea lente a intensității excitantului potențialul de acțiune nu va apărea, cu toate că potențialul de membrană se apropie de zero sau are chiar valori pozitive. Acest fenomen se numește *acomodarea membranei* (fig. 11). Din această figură se observă că acomodarea constă în creșterea treptată a pragului de excitare în perioada acțiunii excitantului. Pentru a reduce la minimum acomodarea se preferă folosirea unor curenți, care cresc foarte rapid (fig. 12).

Importanța duratei de acțiune a stimulilor. A treia caracteristică pe care trebuie s-o posede stimulul este *durata de acțiune*. Timpul minim necesar unui excitant cu valoarea de prag pentru a apare excitarea membranei se numește *timp util*. Între intensitatea excitantului și timpul util există o relație invers proporțională (fig. 13). Pentru a stabili relația care există între intensitatea și durata de acțiune a stimulului,

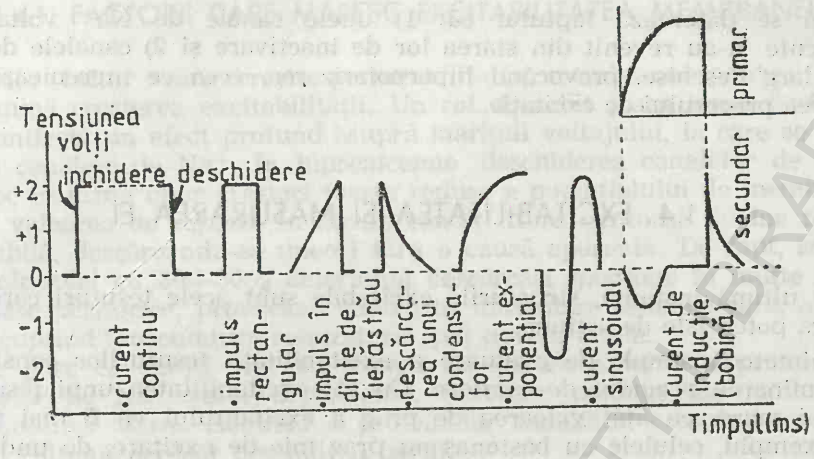


Fig. 12. Câteva forme de excitanți electrici (după I. B a c i u).

se efectuează următorul experiment: se aplică pe un nerv, prin intermediul a 2 electrozi, un stimul de durată fixă, de exemplu, 1 ms. Se determină intensitatea de prag prin mărirea treptată a intensității curentului, până se obține un răspuns minim. După aceasta, se modifică treptat durata stimulului și se caută intensitatea corespunzătoare. Pe baza valorilor obținute se construiește curba intensitate-durată, numită și *curba excitabilității*. Pentru durate mici ale stimulilor, produsul între intensitate și durată este constant.

Perioada refractară. Cât timp durează potențialul de vârf, plasmalema se află în *faza refractară absolută:* la un nou stimul nu va răspunde prin modificări de potențial. Cauza perioadei refractare absolute constă în aceea că la scurt timp de la inițierea potențialului de acțiune canalele de Na^+ voltaj-dependente sunt inactivate, încât nici un excitant, indiferent de intensitatea lui, nu poate redeschide porțile de inactivare. Singura cauză care le va redeschide este reprezentată de revenirea potențialului de membrană la valorile apropiate sau egale cu cele ale potențialului de repaus.

În fibrele nervoase mielinizate, groase, durata perioadei refractare absolute este de circa 1/2 500 s. De aici se poate conchide că numărul maxim de impulsuri care pot fi conduse de o fibră nervoasă nu depășește 2 500/s.

După faza refractară absolută urmează *faza refractară relativă,* care durează 1/4—1/2 din durata fazei refractare absolute. În această fază pot apărea potențiale de acțiune, dar numai la stimulii supraliminali. Apari-

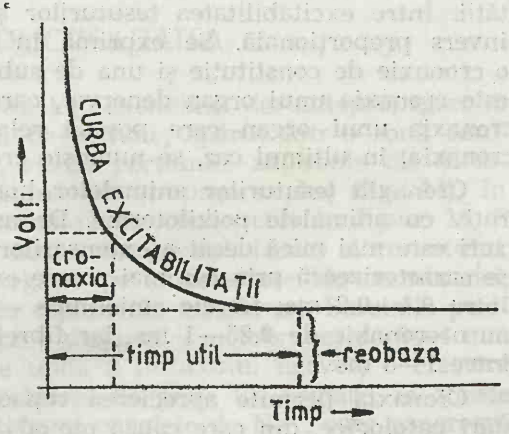


Fig. 13. Curba excitabilității.

ția ei se datorează faptului că: 1) unele canale de Na^+ voltaj-dependente n-au revenit din starea lor de inactivare și 2) canalele de K^+ sunt larg deschise, provocând hiperpolarizarea, ceea ce ingreuiează instalarea procesului de excitație.

1.4. EXCITABILITATEA ȘI MĂSURAREA EI

În ultimă instanță, structurile excitabile sunt acele țesuturi care pot genera potențiale de acțiune.

O metodă simplă de evaluare a excitabilității țesuturilor constă în determinarea *pragului de excitare*. Cu cât excitabilitatea unui țesut va fi mai mare, cu atât valoarea de prag a excitantului va fi mai mică. De exemplu, celulele cu bastonaș au prag mic de excitare, de unde rezultă că excitabilitatea lor este mare. Ulterior, s-a constatat că în apariția procesului de excitație prezintă importanță nu numai intensitatea stimulului, ci și timpul cât acesta acționează asupra țesuturilor (v. fig. 13). Din curba respectivă rezultă că există o valoare minimă a excitantului care, acționând un timp nelimitat asupra țesuturilor, determină apariția potențialului de acțiune. Valoarea acestui excitant prag este denumită *reobază*, iar timpul minim cât trebuie să acționeze excitantul cu valoarea reobazei pentru a determina excitarea țesutului se numește *timp util*. Pentru a determina timpul util se află inițial valoarea reobazei, după care se caută timpul util. După cum rezultă din figura 13, erori mici în determinarea reobazei determină variații mari ale timpului util. Din această cauză, pentru caracterizarea excitabilității din partea factorului timp nu s-a ales timpul util al reobazei (determinarea căruia s-ar face foarte dificil), ci *cronaxia* (L a p i c q u e), prin care se înțelege timpul minim de acțiune necesar unui excitant cu valoarea dublu reobazei, ca să determine apariția excitației (v. fig. 13). În această zonă a curbei variațiile intensității determină modificări mici ale timpului.

Cronaxia reprezintă metoda de determinare cantitativă a excitabilității. Între excitabilitatea țesuturilor și valoarea cronaxiei relația este invers proporțională. Se exprimă în milisecunde (ms). Se deosebește o cronaxie de constituție și una de subordonare. *Cronaxia de constituție* este cronaxia unui organ denervat, care ca valoare este mai mare decât cronaxia unui organ care posedă relațiile sale funcționale nealterate; cronaxia, în ultimul caz, se numește *cronaxie de subordonare*.

Cronaxia țesuturilor animalelor homeoterme este mai mică comparativ cu animalele poikiloterme. De asemenea, cronaxia mușchilor flexori este mai mică decât a extensorilor. Fibrele mielinice de tip A, care se caracterizează prin cea mai mare excitabilitate, au cronaxia cuprinsă între 0,1—0,2 ms; fibrele amielinice —0,5 ms; fibrele musculare striate au o cronaxie de 0,25—1 ms, iar fibrele miocardului au valori cuprinse între 1—3 ms.

Cronaxia permite aprecierea capacității de muncă a mușchilor în stări patologice, din care cauză metoda cronaximetrică și-a găsit o largă aplicabilitate în practica medicală.

1.4.1. FACTORII CARE MĂRESC EXCITABILITATEA MEMBRANEI

Orice factor care crește permeabilitatea membranei pentru Na^+, determină creșterea excitabilității. Un rol deosebit joacă ionul de Ca^{2+}. El manifestă un efect profund asupra mărimii voltajului, la care se activează canalele de Na^+. În hipocalcemie deschiderea canalelor de Na^+ are loc în urma unor creșteri foarte reduse a potențialului de membrană peste valoarea de repaus. În aceste condiți fibra nervoasă devine foarte excitabilă, descărcându-se uneori fără o cauză aparentă. De fapt, scăderea calcemiei cu 30—50% determină descărcări spontane în multe fibre nervoase periferice, provocând contracții musculare tetanice care, atunci când cuprind musculatura respiratorie, pot deveni fatale.

Se pare că acești ioni se fixează pe partea externă a proteinelor canalelor de Na^+ voltaj-dependente. Sarcinile pozitive ale ionilor de Ca modifică starea electrică a proteinelor canalului, crescând în felul acesta voltajul necesar deschiderii porții.

1.4.2. INHIBITORII EXCITABILITĂȚII

Inhibarea excitabilității se poate obține prin mărirea concentrației Ca^{2+} din mediul extracelular, Ca^{2+}, în acest caz, funcționând ca un *stabilizator al membranei*. De asemenea, scăderea concentrației K^+ din lichidul extracelular determină diminuarea excitabilității. În paralizia periodică familială, o boală ereditară, concentrația K^+ din mediul extracelular este atât de diminuată, încât subiectul devine paralizat. Administrarea K^+ i.v. induce revenirea instantanee la normal.

Anestezicile, precum cocaina, procaina etc. acționează direct asupra membranelor, diminuând permeabilitatea pentru Na^+ urmată de scăderea excitabilității. Efecte similare prezintă și substanțele liposolubile ca alcoolul, eterul, cloroformul, care intervin în transportul Na^+.

CO_2, în concentrație mare (presiunea parțială de circa 40 mm Hg), acționează inhibitor asupra excitabilității.

1.5. CONDUCTIBILITATEA

Reprezintă proprietatea structurilor excitabile de autopropagare a impulsurilor nervoase. Potențialul de acțiune, apărut într-o zonă oarecare de pe suprafața membranei, excită porțiunile adiacente ale membranei în repaus, ceea ce determină autopropagarea lui (fig. 14). In figura 14, *A* se observă o fibră nervoasă în repaus, care în figura 14, *B* a fost excitată la mijloc. Săgețile indică un *„circuit local"* al curentului care se scurge de la pozitiv la negativ pe ambele fețe ale membranei, între zonele depolarizate și cele în repaus ale membrani. Sarcinile pozitive ce se deplasează determină pe o distanță a membranei de 3—4 mm (distanța depinde de lungimea de undă a influxului nervos) o creștere a potențialului de repaus peste valoarea de prag. Ca urmare, în zonele invadate de circuitul local, se activează canalele de Na^+, care generează un nou potențial de acțiune ce se deplasează (fig. 14, *C* și *D*). Zonele nou-

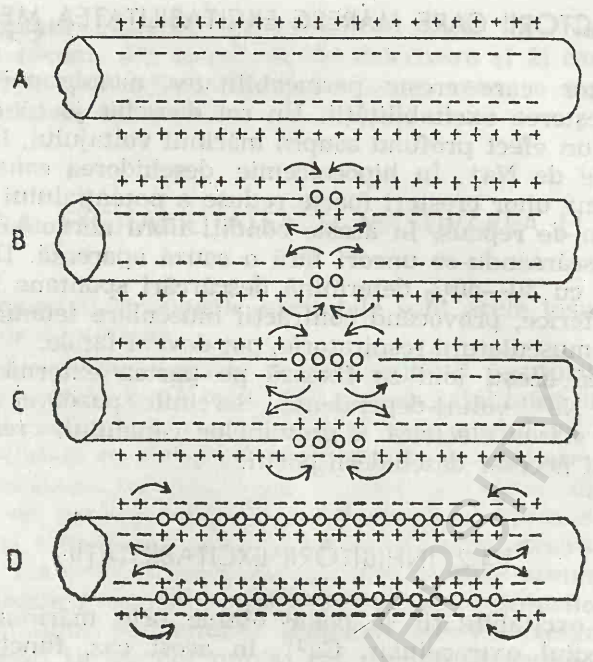


Fig. 14. Propagarea potențialelor de acțiune în ambele direcții.

depolarizate produs un nou circuit local, care determină depolarizarea progresivă a zonelor învecinate. În acest mod potențialul de acțiune se propagă autoregenerativ. Propagarea procesului de depolarizare în fibra musculară sau nervoasă formează ceea ce se numește *impulsul nervos* sau *muscular*.

Propagarea repolarizării. Durata potențialului de acțiune în fiecare punct al membranei este aceeași. De aici se poate deduce că procesul repolarizării începe în locul unde a acționat excitantul, după care se deplasează în lungul membranei în aceeași direcție în care s-a deplasat și depolarizarea (fig. 15).

Din mecanismul descris rezultă că, în fibra nervoasă, conducerea se realizează în ambele direcții *(conducere indiferentă)*. Conducerea unidirecțională va fi imprimată de sinapsă.

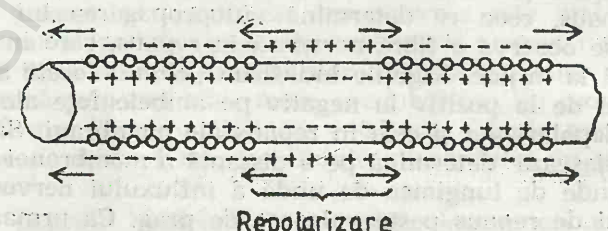


Fig. 15. Propagarea repolarizării.

1.5.1. FACTORII CARE AFECTEAZĂ VITEZA DE CONDUCERE

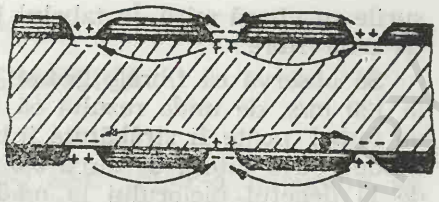


Fig. 16. Conducerea saltatorie în fibra mielinică. Săgeţile indică sensul curenţilor (după V. Vasilescu).

Diametrul axonului. Viteza este direct proporţională cu grosimea axonului. La fibrele mielinice diametrul (în μm), înmulţit cu 6, dă viteza în m/s.

Viteza de conducere depinde şi de prezenţa tecii cu mielină. La fibrele amielinice conducerea se face prin curenţi locali din aproape în aproape (v. fig. 14). La fibrele mielinice, cu strangulaţiile Ranvier de 0,5 μm lungime şi distanţă internodală de 2—3 mm, potenţialele de acţiune, care apar numai la nivelul nodurilor, se propagă saltator din nod în nod (fig. 16). Deoarece internodul este acoperit cu mielină, prezintă o rezistenţă electrică enormă, care o face impermeabilă ionilor, el este absolut pasiv. Singura zonă activă a fibrei mielinice este regiunea nodului Ranvier, unde permeabilitatea membranei este de 500 ori mai mare comparativ cu membrana unor fibre amielinice. Impulsul va fi condus de la un nod la altul prin lichidul extracelular înconjurător şi prin axoplasmă, în mod saltator, excitând succesiv nodurile.

Conducerea saltatorie realizează, pe de o parte, o viteză de conducere superioară fibrelor amielinice, iar pe de altă parte, un consum energetic mai redus pentru reîncărcarea membranei, deoarece depolarizarea şi repolarizarea (deci, fluxuri ionice) se realizează numai în zona strangulaţiilor Ranvier. Pompa Na^+—K^+—ATP-ază există numai în zona nodurilor Ranvier.

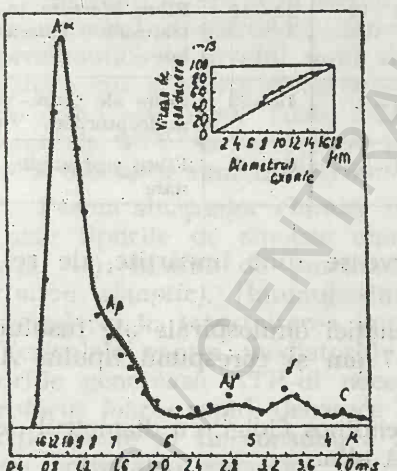


Fig. 17. Înregistrarea directă a potenţialului de acţiune a nervului sciatic de pisică şi reconstituirea sa pe baza analizei diametrului fibrelor din secţiunea nervoasă. Pe abscisă sunt indicate *sus* diametrul fibrelor iar jos — întârzierea apariţiei undelor de depolarizrae.

Viteza de conducere depinde şi de *animal*. Ea este mult mai mare la homeoterme, comparativ cu poikilotermele, la axonii de acelaşi tip şi de aceeaşi grosime.

1.6. TIPURI DE FIBRE NERVOASE DINTR-UN NERV

Un nerv mixt conţine mai multe grupe de fibre. Dacă un asemenea nerv este stimulat cu un excitant suficient de puternic, sunt excitate toate fibrele care intră în alcătuirea lui. Dacă se plasează electrodul de derivare (culegere) la o distanţă suficient de mare de locul excitării, se pot înregistra mai multe grupe de unde monofazice, generate de viteze diferite de conducere a potenţialelor de acţiune de către principalele grupe de fibre nervoase, denumite *fibre A* şi *C* (fig. 17).

Fibrele *A* sunt fibre mielinizate din cadrul nervului spinal, iar fibrele de tip *C* sunt *fibre* amielinice, care conduc impul-

surile cu viteză mică. În tabelul 1 sunt indicate diametrul, viteza și funcția unor fibre.

Se observă că fibrele groase de tip *A* alfa conduc cu o viteză până la 120 m/s, de unde rezultă că lungimea mai mare decât a unui teren de fotbal poate fi străbătută într-o secundă. Pe de altă parte, fibrele *C* conduc cu o viteză de circa 0,5 m/s. În acest caz, parcurgerea distanței de la degetul piciorului la măduva spinării necesită circa 2 s. Peste 2/3 din totalul fibrelor unui nerv periferic sunt reprezentate prin fibre de tip *C*. Ele pot transmite un mare număr de informații printr-un conductor de grosime relativ mică. Dacă toate fibrele unui nerv ar fi de tipul *A*, grosimea nervului ar trebui să fie de mărimea unei funii groase, iar cea a măduvei spinării cât grosimea întregului corp.

Tabelul 1.

Caracteristicile fibrelor nervoase

Tipuri de fibre		Diametrul fibrei (μm)	Grosimea (μm)	Viteza de conducere (m/s) la :		Funcția
				poikiloterme (20° C)	homeoterme (27° C)	
A	alfa	10—20	groase	20—40	60—120	Fibre motorii și aferente ale fusului neuromuscular
	beta	7—15	groase	15—30	40—90	Fibre de la receptorii tactili
B	gamma	4—8	subțiri	8—15	30—45	Fibre aferente intrafuzale musculare
	delta	2,5—5	subțiri	5—9	15—25	Fibre ale termo- și nociceptorilor
C		0,3—1,5	foarte subțiri	0,3—0,8	0,5—2	Fibre postganglionare

În fiziologia analizatorilor fibrele nervoase sunt împărțite, de regulă, în următoarele grupe:

Grupa Ia, care cuprinde fibrele terminației anulospirale ale fusului neuromuscular. Au diametrul de circa 17 μm și corespund tipului *A* alfa.

Grupa Ib cuprinde fibrele aparatului tendinos Golgi, cu diametrul de 16 μm. Corespund, de asemenea, fibrelor *A* alfa.

Grupa II cuprinde fibrele receptorilor cutanați și terminațiilor receptoare secundare ale fusului neuromuscular. Au diametru de 8 μm și corespund fibrelor *A* beta și *A* gamma.

Grupa III cuprindele fibrele receptorilor termici și algici. Au diametru de circa 3 μm și corespund fibrelor *A* delta.

Grupa IV cuprinde fibrele amielinice cu diametrul de 0,2—1 μm și corespund grupei *C* de fibre.

CAPITOLUL 2

TRANSMITEREA SINAPTICĂ

Informația este transmisă la nivelul SNC printr-o înlănțuire de neuroni. În timpul transmiterii impulsurilor prin SNC, ele pot fi *1)* blocate; *2)* transformate din impuls unic în impulsuri repetate (salve de impulsuri) sau *3)* integrate cu impulsurile provenite de la alți neuroni, determinând în neuronii succesivi un model complicat de impulsuri. Toate aceste funcții pot fi clasificate ca funcții sinaptice. Sinapsele pot fi *chimice* sau *electrice*.

2.1. ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A SINAPSEI CHIMICE NEURO-NEURONALE

Sinapsa neuro-neuronală reprezintă zona unde are loc transmiterea informației de la un neuron la altul. La acest nivel cei doi neuroni intră în contiguitate, axonul unuia din ei (neuronul presinaptic) terminându-se pe corpul celulei, dendritele sau axonul celuilalt neuron (neuron postsinaptic) prin niște butoni sinaptici. În funcție de zona neuronului postsinaptic cu care se realizează contactul, sinapsele pot fi *axodendritice, axosomatice sau axoaxonice*. Au fost descrise și *sinapse dendrodendritice, dendrosomatice, somatodendritice, somatosomatice*.

Neuronii diferă prin forma și mărimea corpului celular, dimensiunile și numărul dendritelor, dimensiunea axonului, numărul terminațiilor presinaptice la nivelul unui singur neuron, care pot oscila între 100 și câteva mii, din care circa 80—90% sunt localizate de dendrite iar restul pe soma sau axon. Toate aceste diferențe fac ca neuronii din diverse zone ale SNV să reacționeze la impulsurile aferente într-un mod diferit și să efectueze funcții diferite.

Forma sinapselor chimice este foarte diferită. Sub aspect funcțional, toate tipurile de sinapse chimice prezintă următoarele părți comune (fig. 18): înainte de joncțiune axonul dobândește o formă de buton *(buton sinaptic)*. Butonul sinaptic conține 2 structuri caracteristice, având rol în transmiterea impulsului: *vezicule sinaptice* și *mitocondrii*. Veziculele conțin mediatorul chimic excitator sau inhibitor. Mitocondriile generează ATP-ul necesar resintezei mediatorului, care trebuie refăcut foarte rapid, deoarece cantitatea de mediator depozitată în vezicule poate să fie consumată în câteva secunde sau minute, în funcție de activitatea sinaptică. Sinteza mediatorului (neurotransmițătorului) are loc atât la nivelul somei neuronale, cât și la nivelul terminației butonate.

Referitor la *stocarea mediatorului chimic*, se consideră că veziculele sinaptice ar reprezenta sediul unic al stocurilor presinaptice. Cercetările recente pe sinapsa gigantă din organul electric al unor pești, au dus la găsirea unor stocuri citoplasmatice de mediator. În acest sens se descrie un *compartiment stabil* (de „depozit"), care cuprinde mediatorul de rezervă ce se eliberează mai târziu în cursul stimulării. Al doilea

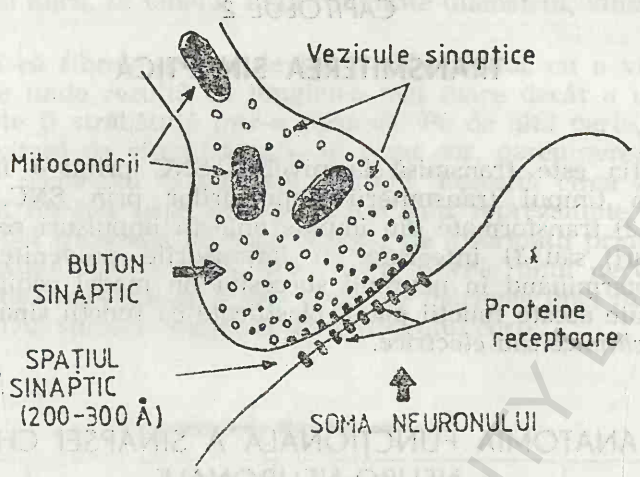


Fig. 18. Anatomia funcțională a sinapsei (după G u y t o n).

compartiment ar fi reprezentat de *compartimentul labil*, conținând mediatorul imediat disponibil în momentul stimulării (fig. 19).

Între membrana pre- și postsinaptică (subsinaptică) există un *spațiu sinaptic* (fanta sinaptică), de 200—300 Å, în care au fost puse în evidență niște filamente ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice și ar reprezenta un sistem de ghidaje pentru moleculele de mediator care îl traversează.

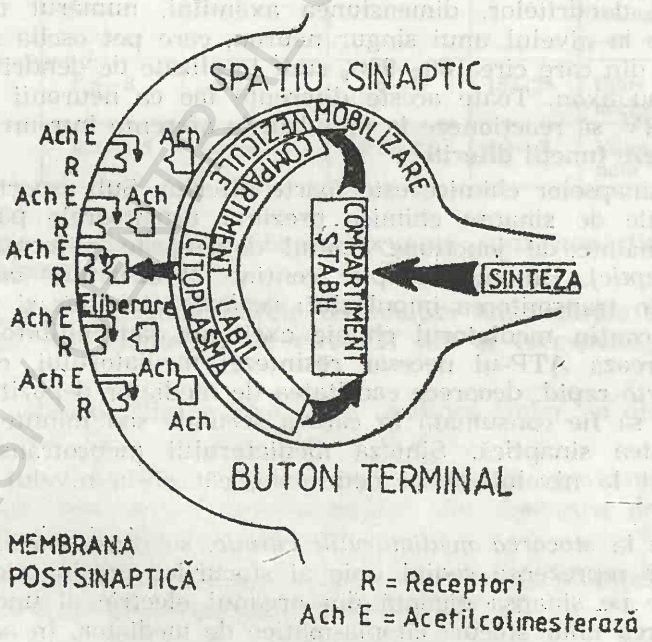


Fig. 19. Reprezentarea schematică a etapelor transmiterii sinaptice (după V. R u s u și col.).

BCU IAȘI / CENTRUL UNIVERSITY LIBRARY

Regiunea postsinaptică reprezintă o porțiune diferențiată a membranei și citoplasmei periferice a elementului postsinaptic. *Membrana postsinaptică* este, în general, mai densă electronooptic și conține *structuri receptoare* caracteristice mediatorului.

Eliberarea mediatorului. Când potențialul de acțiune ajunge la nivelul butonului terminal, depolarizarea butonului determină golirea unui număr de vezicule în spațiul sinaptic. Mediatorul eliberat, acționând asupra receptorului de pe membrana postsinaptică, induce la acest nivel modificări de permeabilitate caracteristice receptorului dat.

Rolul ionilor de Ca^{2+} în eliberarea mediatorului. Depolarizarea membranei butonului terminal determină, în afara pătrunderii Na^+, și un influx masiv de Ca_2^+. Ionii de Ca^{2+} din mediul extracelular pătrund în oarecare măsură prin canalele de Na^+ voltaj-dependente, deschise de potențialul de acțiune. Majoritatea calciului pătrunde însă prin canale specifice de Ca^{2+} voltaj-dependente, care se deschid cu o oarecare latență. Ionii de calciu pătrunși în butonul terminal se combină cu *calmodulina*, un receptor intracelular de calciu, care determină combinarea veziculelor sinaptice din imediata apropiere cu membrana presinaptică, fuziunea membranelor urmată de golirea conținutului în spațiul sinaptic prin *exocitoză*. După golirea conținutului vezicular prin exocitoză, membrana veziculelor va fi încorporată în structura membranei presinaptice, din care ulterior se vor forma noi vezicule, care se încarcă cu mediator.

2.2. ACȚIUNEA MEDIATORULUI ASUPRA NEURONULUI POSTSINAPTIC. ROLUL RECEPTORILOR

La nivelul membranei postsinaptice există un mare număr de proteine receptoare (v. fig. 19). Acești receptori au două componente importante: *1)* o *componentă de cuplare*, care pătrunde în spațiul sinaptic, prin care se cuplează cu mediatorul ajuns în spațiul sinaptic și *2)* o *componentă ionoforă*, care străbate membrana pătrunzând în interiorul neuronului postsinaptic. Ionoforul poate fi de două feluri: *a) canale ionice activate chimic* și *b)* o *enzimă* ce activează un sistem metabolic intracelular. Receptorul combinat cu un canal ionic se numește receptor de tip „*ionotrop*", iar cel combinat cu o enzimă se numește *metabotrop* (E c c l e s, 1987).

Canalele ionice activate chimic sunt de 3 tipuri: *1) canale de Na^+*, care permit fluxul cu precădere a ionului de Na^+, dar într-o oarecare măsură și a ionului de K^+; *2) canale de K^+*, care permit fluxul în special al K^+ și *3) canale de Cl^-*, care permit trecerea ionului de Cl^-. Deschiderea canalelor de Na^+ excită neuronul. Deci, mediatorul care deschide canalele de Na^+ se numește *mediator excitator*. Pe de altă parte deschiderea canalelor de K^+ sau de Cl^- inhibă neuronul, iar mediatorul care deschide aceste canale, se numește *mediator inhibitor*.

Activarea receptorului de tip enzimatic („metabotrop") determină prin reacțiile enzimatice pe care le declanșează în structura postsinaptică ori efecte de scurtă durată (de exemplu, modificarea permeabilită-

ții membranei pentru ioni), ori efecte de lungă durată (de exemplu, memoria etc.). Un efect de lungă durată este și efectul de activare a genelor, care pot sintetiza un număr mărit de receptori postsinaptici. De asemenea, prin activarea proteinkinazelor, se poate ajunge la un număr mai mic de receptori. Modificări de acest tip pot afecta reactivitatea sinapselor în decurs de minute, zile, luni sau ani. Mediatorii chimici care determină efecte de acest tip se numesc *modulatori*. Modulatorii pot interveni în diverse procese cum ar fi cele legate de memorie, sau în controlul comportamentului alimentar etc.

2.3. RECEPTORI IONOTROPI. POTENȚIALUL POSTSINAPTIC EXCITATOR

Când un buton presinaptic eliberează un mediator excitator, acesta reacționează cu receptorul membranei postsinaptice, determinând creșterea pentru circa 1—2 ms a permeabilității membranei, în special pentru Na^+ și în mai mică măsură pentru K^+. Influxul rapid al ionilor de Na^+ În figura 20, *B*, potențialul de repaus a crescut de la —65 mV la —45 Această creștere a voltajului peste valoarea potențialului de repaus, se mV. Această creștere a voltajului peste valoarea potențialului de repaus se numește *potențial postsinaptic excitator* (PPSE), deoarece atunci când atinge pragul de excitare el va excita neuronul. În exemplul dat PPSE este egal cu +20 mV. El persistă circa 15—20 ms.

Sumarea PPSE. Creșterea potențialului cu +20 mV, nu se obține în urma descărcării unice a unui buton terminal, ci este necesară descărcarea simultană sau rapid repetată a circa 70 butoni.

Excitarea simultană a unui număr tot mai mare de butoni terminali, determină creșterea treptată a valorii PPSE. Aceasta reprezintă *sumarea spațială*. Sumarea are loc nu numai în imediata vecinătate a butonului terminal, ci se desfășoară la nivelul întregii membrane a pericarionului și a segmentului inițial al axonului, numit *conul axonului* (fig. 20, *B*).

Înregistrările efectuate pe neuroni giganți, au arătat că, indiferent de unde vin impulsurile presinaptice, potențialele de acțiune apar în zona conului axonului. Cauza principală a originii potențialului de acțiune în această zonă, rezultă din faptul că soma neuronului prezintă un număr redus de canale de Na^+ voltaj-dependente, ceea ce îngreuiază deschiderea unui număr suficient de canale, care să genereze potențiale de acțiune. Pe de altă parte, membrana conului axonului conține un număr de 7 ori mai mare de astfel de canale, ceea ce ușurează instalarea potențialului de acțiune. Pentru a se atinge pragul de excitare în zona conului, PPSE trebuie să aibă o valoare de +15, +20 mV, în timp ce pentru restul somei este necesar un PPSE de +30 mV.

După ce potențialul de acțiune apare în zona conului, el se răspândește atât în soma neuronului, cât și în restul axonului (fig. 20, *B*).

Fenomenul de sumare poate apărea și în cazul în care are loc descărcarea rapidă, succesivă, a aceluiași buton terminal, având în vedere

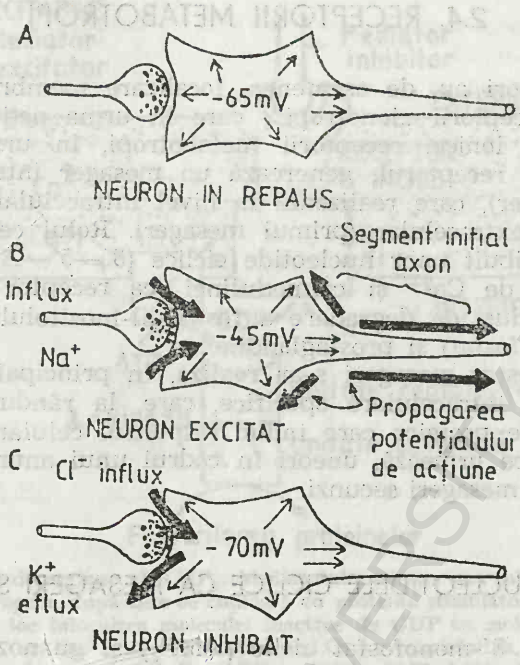


Fig. 20. Neuronul în 3 stări diferite:
A — neuron în repaus; *B* — n. excitat din cauza influxului de sodiu;
C — n. inhibat din cauza efluxului de K^+ și influxului de ioni de Cl^-.

faptul că durata fiecărui PPSE este de 15—20 ms. Acest fenomen poartă denumirea de *sumare temporară* (fig. 21).

Facilitarea neuronilor. Potențialul postsinaptic produs prin descărcarea unui singur buton terminal este totdeauna sub prag. Totuși, un nivel subliminal al PPSE produce o facilitare a neuronului, adică îl face mai ușor excitabil la descărcările presinaptice ulterioare. Deci, dacă PPSE rămâne sub prag neuronul devine „facilitat" și nu excitat.

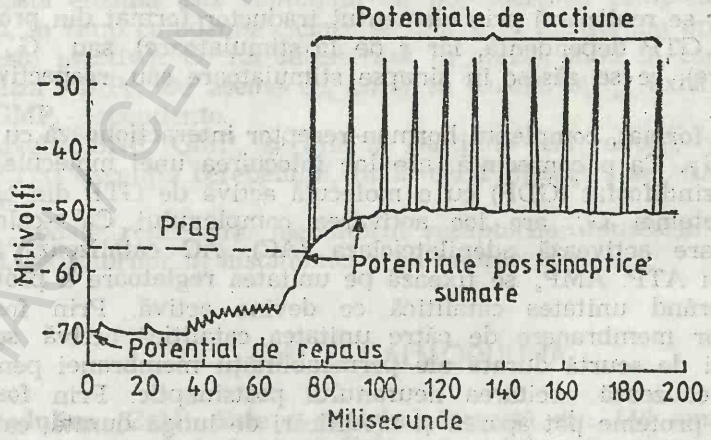


Fig. 21. Sumarea temporală a PPSE. Potențialele care apar la intervale mari de timp nu se sumează; cele care apar la intervale scurte se sumează.

2.4. RECEPTORII METABOTROPI

Acești receptori au, de asemenea, localizare membranară, dar, spre deosebire de receptorii „ionotropi", care în urma activării deschideau anumite canale ionice, receptorii metabotropi, în urma interacțiunii mediatorului cu receptorul, generează un mesager intracelular (cel de al doilea mesager), care realizează la nivel intracelular, acțiunea semnalului chimic extracelular (primul mesager). Rolul celui de al doilea mesager s-a atribuit unor nucleotide ciclice (3′—5′—AMP_c și 3′—5′—GMP_c), ionilor de Ca^{2+} și calmodulinei (ca receptor intracelular de Ca^{2+}), unor produși de degradare a fosfatidil-inozitolului (diacilglicerolul și inozitol-trifosfat) și prostaglandinelor.

Acțiunea acestor mesageri s-ar realiza, în principal, prin activarea proteinkinazelor intracelulare specifice, care, la rândul lor, ar intensifica fosforilările proteice care induc răspunsul celular. După cum va reieși din cele ce urmează, uneori în cadrul unui anume sistem acționează mai mulți mesageri secunzi.

2.4.1. NUCLEOTIDELE CICLICE CA MESAGERI SECUNZI

Adenozin 3′, 5′-monofosfat ciclic *(AMP_c)* și guanozin 3′, 5′-monofosfat ciclic *(GMP_c)* sunt sintetizate prin intervenția ciclazelor proprii (adenilatciclaza și respectiv guanilatciclaza), dar sunt distruse printr-o fosfodiesterază comună. Enzimele necesare formării lor sunt localizate în membrana celulară, iar nucleotidul ciclic activ va fi produs în membrană sau aproape de membrana internă a celulei, de unde poate acționa asupra compușilor membranari sau intracelulari (fig. 22).

Cel mai bine este studiată adenilatciclaza, legată de receptorii postsinaptici. Declanșarea formării AMP ar fi rezultatul activării unui complex membranar format din 3 subunități: *receptorul* propriu-zis, un element *traductor* (proteina de cuplare) și o *subunitate catalitică* (adenilat-ciclaza). Receptorii membranari și adenilatciclaza sunt proteine diferite, care „plutesc" în stratul fosfolipidelor membranare. Cuplarea lor se realizează prin elementul traductor format din proteina G_s (*G* de la GTP dependentă, iar *s* de la stimulatoare), sau G_i (*i* de la inhibitoare), ce se găsesc în sinapse stimulatoare sau, respectiv, inhibitoare.

Odată format, complexul hormon-receptor interacționează cu proteina G_s sau G_i. Ca o consecință, are loc înlocuirea unei molecule inactive de guanozindifosfat (GDP) cu o moleculă activă de GTP din citosol. În cazul proteinei G_s, are loc activarea complexului Ca^{2+}-calmodulina (CaM), care activează adenilatciclaza (AC). AC catalizează formarea AMP_c din ATP. AMP_c se fixează pe unitatea reglatoare a proteinkinazei, eliberând unitatea catalitică ce devine activă. Prin fosforilarea proteinelor membranare de către unitatea catalitică activă se produc modificări de scurtă durată ale permeabilității membranei pentru ioni, ceea ce cauzează excitarea neuronului postsinaptic. Prin fosforilarea anumitor proteine pot apărea și modificări de lungă durată, ca în cazul memoriei.

Acțiunea proteinei *G* este oprită prin hidroliza GTP în GDP, iar

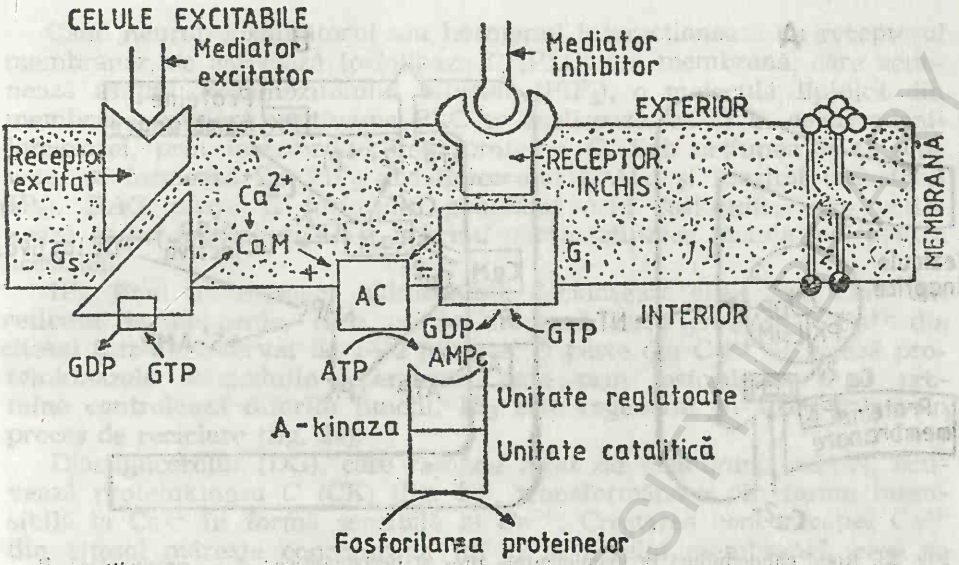


Fig. 22. Mecanismul de acțiune al AMP_c. Mediatorul excitator sau inhibitor interacționează cu receptorul său propriu, după care se cuplează cu proteina stimulatorie (*s*), sau inhibitorie (*i*). Ca urmare, are loc înlocuirea moleculei inactive de GDP cu molecula activă de GDP. În cazul proteinei G_s, are loc activarea complexului Ca — calmodulina, care activează adenilatciclaza (AC) în vederea formării din ATP_e a AMP_c. AMP_c înlătură unitatea reglatoare, eliberând unitatea catalitică ce va cataliza fosforilarea proteinelor. Activarea proteinei G_i de către GTP inhibă AC (după E c c l e s).

inactivarea AMP_c se produce prin intervenția *fosfodiesterazei*, care transformă AMP_c în adenozin-5′-fosfat (5′-AMP), compus inactiv.

În cazul mediatorilor inhibitori, cuplarea proteinei G_i cu adenilatciclaza inhibă formarea AMP_c.

Prin sistemul adenilatciclazei acționează receptorii D_1 ai dopaminei, receptorii beta ai noradrenalinei, serotonina, receptorii h_2 ai histaminei, adenozina, diferite peptide și unele prostaglandine.

GMP ciclic. GMP_c se formează din GTP sub acțiunea *guanilatciclazei*. Această enzimă este cantonată cu precădere în componenta postsinaptică, în timp ce adenilatciclaza se află și în membrana presinaptică. GMP_c este inactivat de fosfodiesterază în același mod în care are loc și hidroliza AMP_c. De asemenea, ca și în cazul AMP_c, există proteinkinaze GMP_c-dependente.

La nivelul SNC, GMP_c se află în cantitate mai redusă, comparativ cu AMP_c, cu excepția cerebelului, unde cei 2 mesageri se află în cantități egale.

GMP_c poate reprezenta mediatorul receptorilor muscarinici ai acetilcolinei, receptorilor h_1 histaminici și în fotorecepție.

2.4.2. Ca^{2+} ȘI CALMODULINA

Calmodulina (CaM). Este o proteină formată din 148 aminoacizi și reprezintă receptorul de bază al Ca^{2+} intracelular. Se găsește prezentă în toate celulele. Prezența ei în membrană și citosol sugerează că acest

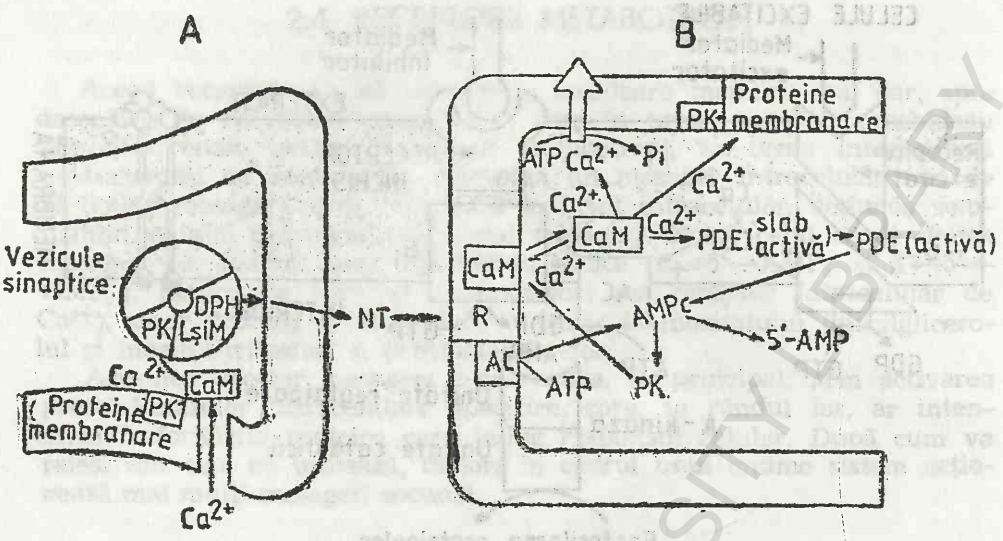


Fig. 23. Rolul calmodulinei în evenimentele pre- și postsinaptice: *A* — presinaptic; *B* — postsinaptic:
CaM — calmodulina; *AC* — adenilatciclaza; *R* — receptor; *NT* — neurotransmițător; *PDE* — fosfodiesteraza; *PK* — proteinkinaza; *DPH L* și *M* — proteine L și M sensibile la acțiunea PK (după R o u f o g a l i s).

compus poate servi drept mesager intracelular, într-o manieră similară nucleotidelor ciclice. Activarea CaM se produce în urma combinării cu 4 atomi de Ca^{2+}. CaM activează adenilatciclaza, prin care se generează AMP_c; stimulează fosfodiesteraza, prin care furnizează un semnal feed-back de inactivare a AMP_c (fig. 23); stimulează eliminarea neurotransmițătorului prin exocitoză, ca urmare a fosforilării proteinelor din membrana presinaptică și membrana veziculei sinaptice. De asemenea, CaM stimulează și sinteza neurotransmițătorului.

Ca^{2+} este implicat în potențarea de lungă durată a sinapsei, ceea ce ar putea constitui un mecanism al memoriei (v. *Memoria*). CaM activează pompele de Ca^{2+}, prin care se realizează efluxul Ca^{2+}, care a pătruns în urma depolarizării membranei excitabile.

Când concentrația Ca^{2+} revine la valori de repaus în urma efluxului prin membrană sau a stocării lui în mitocondrii sau reticulul endoplasmic, complexul Ca-CaM disociază, ceea ce determină inactivarea enzimelor stimulate de CaM.

Calcineurina. Este o altă proteină receptoare a Ca^{2+}, care se află în concentrație maximă la nivelul dendritelor și a structurii postsinaptice. Prin fixarea tot a 4 atomi de Ca^{2+}, ca și CaM, ea se opune acțiunii CaM, putând reprezenta unul din mecanismele foarte rapide prin care se inactivează procesele declanșate de Ca^{2+}.

2.4.3. FOSFATIDIL INOZITOLUL MEMBRANAR

Un alt sistem de transducție intracelulară a semnalelor din mediu este cel care utilizează fosfatidil inozitolul, care servește ca precursor pentru cel puțin 2 mesageri secunzi (diacilglicerolul și inozitol trifosfatul).

Când neurotransmițătorul sau hormonul interacționează cu receptorul membranar, se activează fosfolipaza *C* (PLC) din membrană, care acționează asupra fosfoinozitolului bifosfat (PIP_2), o moleculă lipidică din membrana celulară. Activarea PLC se realizează, ca și în cazul adenilatciclazei, prin intermediul unei proteine *G*. Sub acțiunea PLC activate se formează dn PIP_2 diacilglicerolul (DAG) și inozitol trifosfatul (IP_3). DAG poate fi fosforilat, generând acid fosfatidic, care acționează ca un ionofor de Ca^{2+}, mărind permeabilitatea membranei pentru acest ion.

IP_3, fiind un mesager hidrosolubil, declanșează eliberarea Ca^{2+} din reticulul endoplasmic, ceea ce se soldează cu o creștere a Ca^{2+} din citosol într-un interval de 1—2 minute. O parte din Ca^{2+} activează proteinkinazele calmodulin-dependente, care prin fosforilarea unor proteine controlează diferite funcții. IP_3 este regenerat în PIP_2 printr-un proces de reciclare (fig. 24).

Diacilglicerolul (DG), care rămâne fixat de membrana celulei, activează proteinkinaza *C* (CK) (fig. 25), transformând-o din forma insensibilă la Ca^{2+} în formă sensibilă la Ca^{2+}. Creșterea concentrației Ca^{2+} din citosol mărește concentrația lui și la nivelul membranei, ceea ce activează CK, care va menține răspunsurile fiziologice (contracție, secreție etc.) (v. fig. 24, 25).

Ca^{2+} activează și calmodulina membranară. Prin aceasta se activează pompa de Ca^{2+} prin care ionii de Ca^{2+} vor fi expulzați în spațiul extracelular sau „sechestrați" în mitocondrii, reticul endoplasmatic, ceea ce va neutraliza factorul care menținea răspunsurile celulare.

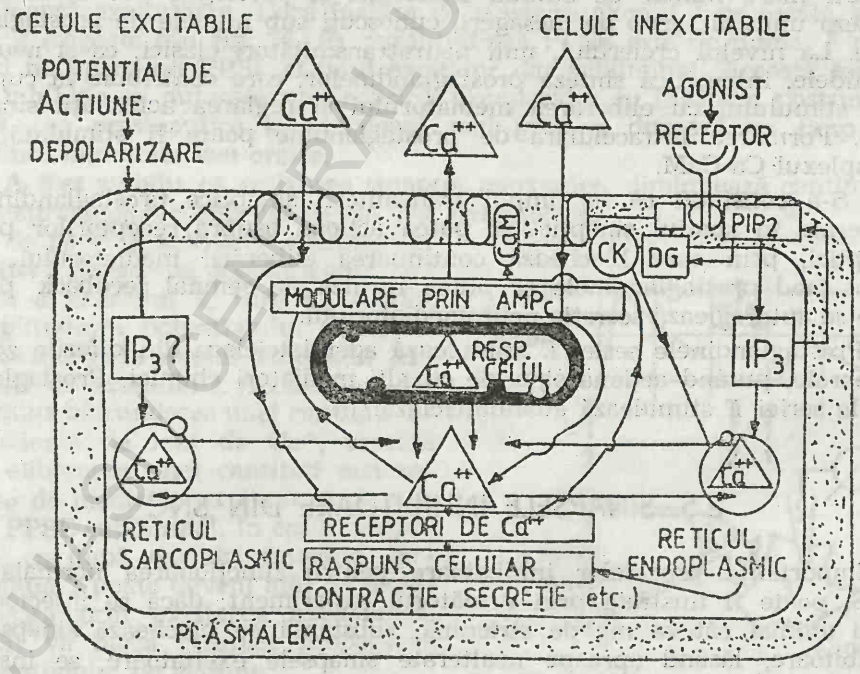


Fig. 24. Formarea inozitoltrifosfatului (IP_3) și a diacilglicerolului (DG) din fosfatidilinozitolbifosfat (PIP_2); CK — proteinkinaza C; CAM — calmodulina.

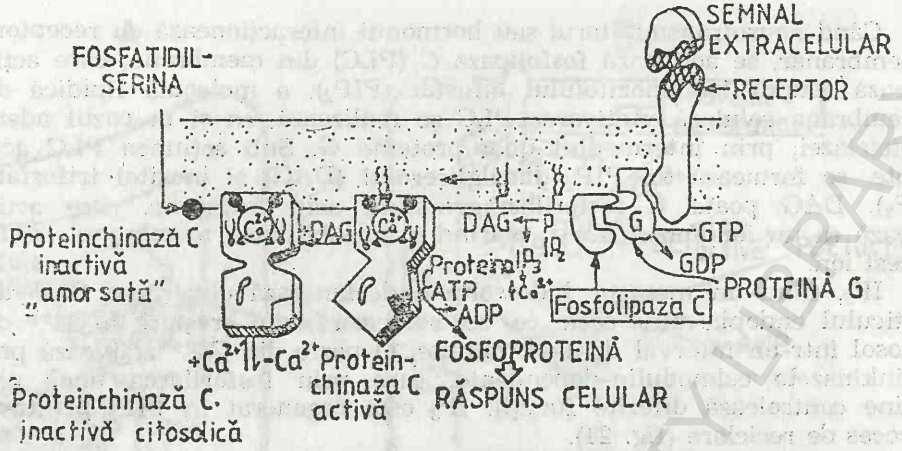


Fig. 25. Mecanismele activării proteinkinazei *C* de către *DAG* (diacilglicerolul).

Neurotransmițătorii care lucrează prin acest sistem, folosind unele tipuri de receptori, includ glutamatul, aspartatul, acetilcolina, alfa noradrenalina, serotonina, histamina și diferite peptide.

2.4.4. PROSTAGLANDINELE

Un mare număr de stimuli fiziologici și patologici pot intensifica sinteza unui alt grup de mesageri, cunoscuți sub numele de prostaglandine. La nivelul creierului, unii neurotransmițători clasici, ca și neuropeptidele, intensifică sinteza prostaglandinelor, care contribuie la cuplarea stimulului cu eliberarea mediatorului și reglarea activității sinaptice. Formarea intracelulară de prostaglandine poate fi stimulată de complexul Ca-CaM.

S-a constatat că în timpul transmiterii sinaptice prostaglandinele eliberate în spațiul sinaptic ar putea acționa asupra receptorilor presinaptici, prin care blochează continuarea eliberării mediatorului. În acest mod prostaglandinele ar putea furniza un semnal feedback prin care se autoreglează secreția neuromediatorului.

Prostaglandinele seriei *E* stimulează adenilatciclaza din diferite zone cerebrale, putând acționa sinergic cu alți mediatori chimici. Prostaglandinele seriei *F* stimulează guanilatciclaza.

2.5. SINAPSELE INHIBITOARE DIN SNC

Importanța proceselor inhibatoare pentru funcționarea normală a SNC, poate fi ilustrată prin următorul experiment: dacă se injectează unui animal câteva mg de stricnină, substanță ce blochează sinapsele inhibitoare, lăsând aproape nealterate sinapsele excitatoare, se instalează în câteva minute o convulsie puternică ce duce, în final, la moartea animalului.

Pot exista două tipuri diferite de inhibiții sinaptice: *inhibiție postsinaptică* și *inhibiție presinaptică.*

Inhibiția postsinaptică. Inhibiția postsinaptică rezultă în urma secreției unui mediator inhibitor (GABA, glicocolul etc.). Terminațiile presinaptice inhibitoare provin de la unii neuroni ai formației reticulate, unii neuroni intercalari medulari, celulele Renshaw etc. Mediatorul inhibitor determină creșterea permeabilității pentru ioni de K^+ și Cl^-. Ca urmare, datorită efluxului de K^+ și în special a influxului de Cl^-, se instalează hiperpolarizarea membranei (fig. 20, *C*), ceea ce face ca potențialul de repaus să scadă de la —65 mV la —70 mV, deci cu 5 mV mai negativ comparativ cu starea de repaus. Acest potențial de —5 mV se numește *potențial postsinaptic inhibitor* (PPSI). El persistă, ca și PPSE, timp de 15—20 ms.

Inhibiția presinaptică. La acest tip de inhibție nu apar modificări ale permeabilității membranei postsinaptice, ci ea apare ca urmare a diminuării secreției de mediator de către terminația presinaptică a sinapsei excitatorii. Inhibiția presinaptică apare prin activarea sinapselor axoaxonice.

În figura 26 se observă cum axonul *1* formează o sinapsă axosomatică cu neuronul *3*, iar axonul *2* formează o sinapsă axoaxonică cu axonul 1. După modul aranjării veziculelor sinaptice și a grosimii membranei postsinaptice, axonul *1* poate fi considerat ca presinaptic pentru neuronul *3*, iar axonul *2* ca presinaptic axonului *1*. Excitarea terminației sinaptice *1* (indicată prin săgeata din fig. 26, *A*) declanșează în neuronul *3* un PPSE de circa 10 mV. Deci, sinapsa axosomatică este o sinapsă excitatoare. Dacă înainte de a excita axonul *1* se excită axonul *2* (săgeata din fig. 26, *B*), amplitudinea PPSE este de numai 5 mV, deci nu apare un PPSI ci unul excitator dar subliminal. Această formă de inhibiție se numește *presinaptică*. Comparativ cu inhibiția postsinaptică, cea presinaptică se instalează mai greu și durează un timp de ordinul minutelor sau orelor.

A fost stabilit că activarea sinapsei axoxonice diminuează cantitatea de neuromediator eliberat de sinapsa axosomatică.

Se pare că activarea sinapsei inhibitorii determină depolarizarea parțială a axonului *1*, care va reduce amplitudinea potențialului de acțiune ce ajunge la nivelul butonului terminal al axonului *1*. Aceasta va determina pătrunderea unei cantități insuficiente de ioni de Ca^+, urmată de eliberarea unei cantități mai reduse de mediator excitator și, de aici, un PPSE subliminal. În cazuri extreme, ca după excitări repetate, terminația *1* poate deveni atât de depolarizată prin excitarea axoaxonică, încât va bloca complet propagarea potențialului de acțiune.

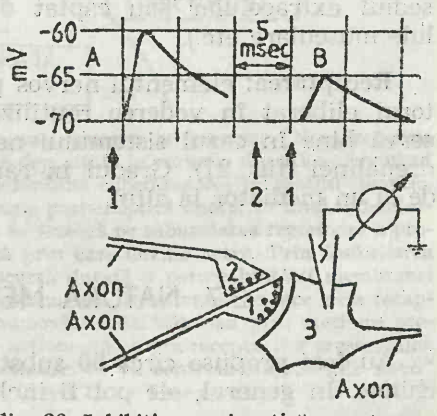


Fig. 26. Inhibiția presinaptică a motoneuronului. Explicația în text (după R. F. Schmidt).

Inhibiții presinaptice se întâlnesc cu precădere la nivelul sinapselor

excitatoare, formate de terminațiile aferente măduvei spinării. Dacă în figura 26 neuronul *3* este motoneuronul, axonul *1* este fibra aferentă de la fusul neuromuscular, iar axonul *2* un neuron intercalar, atunci putem deduce că inhibiția presinaptică, creată de neuronul intercalar, realizează o posibilitate de control foarte timpurie a cantității de informație ce pătrunde în SNC. Acest mecanism este folosit și în accentuarea contrastului informațiilor, care se transmit de la receptori.

Fenomenul de inhibiție prezintă o importanță deosebită pentru funcționarea normală a SNC. SNC este bombardat continuu de un mare număr de impulsuri sosite prin fibrele senzitive ale nervilor. Dacă n-ar exista posibilitatea de inhibare a unora din aceste impulsuri, creierul s-ar afla într-o stare de excitație continuă, cu consecințe nefaste pentru organism. Prin intervenția inhibiției sunt blocate semnalele, care nu prezintă importanță în momentul respectiv.

2.6. INACTIVAREA MEDIATORULUI CHIMIC

Inactivarea mediatorului este procesul prin care se realizează scoaterea din circulație a mediatorului eliberat, în vederea reluării ciclului la stimulul următor. Viteza deosebit de mare cu care se realizează acest proces presupune existența unor mecanisme multiple. Acestea sunt:

Inactivarea postsinaptică. Este realizată cu ajutorul enzimelor hidrolizante din membrana postsinaptică. Aceste enzime, plasate de regulă în imediata apropiere a receptorilor, desfac complexul mediator-receptor pe măsură ce acesta se formează (v. fig. 19).

Captarea postsinaptică: o parte din mediatorul care nu a fost fixat pe receptori este captat de structura postsinaptică și trecut în citoplasma acesteia, unde se inactivează.

Difuzia extrasinaptică: o parte din mediatorul eliberat difuzează în mediul extracelular, unde este inactivat de enzime hidrolizante cu sediul extracelular sau captat de celule extrasinaptice (nevroglii, celule musculare etc.).

Recaptarea: elementul nervos presinaptic captează o parte din mediatorul eliberat în vederea reutilizării sau inactivării. Recaptarea se observă bine în cazul sistemului nervos simpatic pentru recaptarea noradrenalinei (fig. 27). Gradul în care fiecare procedeu este utilizat diferă de la un mediator la altul.

2.7. NATURA MEDIATORILOR CHIMICI

Au fost propuse circa 50 substanțe diferite, ca având rol de mediator chimic. În general, ele pot fi incluse în 4 clase sau tipuri (tab. 2).

Aminele *(tipul 2).* Au ca principal mod de acțiune cel *metabotrop.* Ele interacționează cu receptori, prin care declanșează modificări chi-

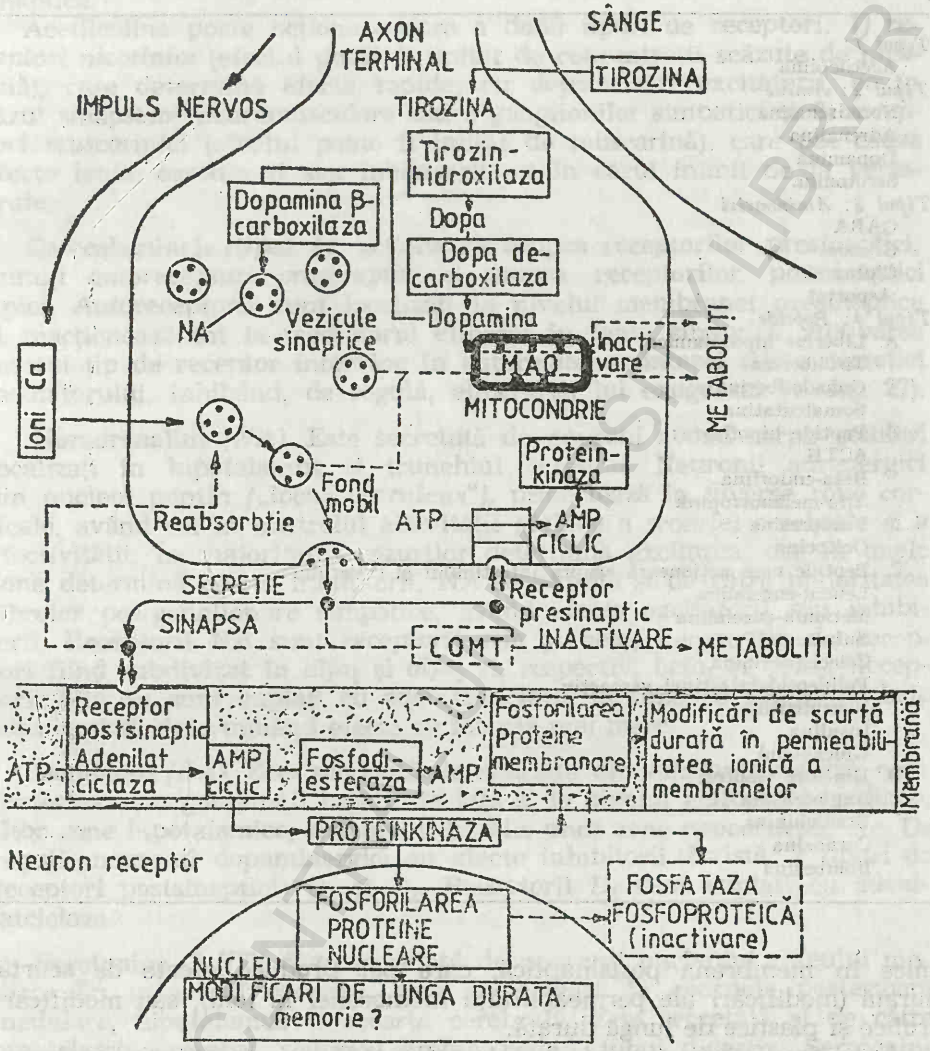


Fig. 27. Metabolismul noradrenalinei la nivelul unei sinapse adrenergice. Noradrenalina (*NA*) produsă din tirozină prin 3 reacții succesive este depozitată în vezicule sinaptice. Impulsul nervos declanșează pătrunderea ionilor de Ca, ce determină eliberarea Na în spațiul sinaptic. În urma reacției cu un receptor specific din membrana postsinaptică apare, în final, adenilatciclaza activată, ce catalizează apariția AMP_c, care se fixează pe subunitatea reglatoare a proteinkinazei celulare, disociind subunitatea catalitică prin care devine activ. Prin fosforilarea proteinelor membranare se produc modificări de scurtă durată a permeabilității membranei pentru ioni, ceea ce induce excitarea neuronului postsinaptic. Inactivarea se face prin recaptare urmată de dezaminare oxidativă prin monoaminooxidază (MAO), sau prin metilare produsă de catecol-O-metiltransferază (COMT). Na, ce acționează asupra receptorilor presinaptici, determină, prin același mecanism, apariția proteinkinazei ce va controla sinteza „de novo" a NA la nivelul butonului terminal (după L. L. Iversen).

Tabelul 2

Neurotransmiţători

Tipul 1:
Acetilcolina
Tipul 2: *Amine*
Noradrenalina
Adrenalina
Dopamina
Serotonina
Tipul 3: *Aminoacizi*
GABA
Glicocol
Glutamat
Aspartat
Tipul 4: *Peptide*
A. Liberine hipotalamice:
Tiroliberina
Gonadoliberina
Somatostatina
B. Peptide hipofizare:
ACTH
Beta-endorfina
Alfa-melanotropina
Vasopresina
Ocitocina
C. Peptide care acţionează asupra intestinului şi creierului:
Leucin-encefalina
Metionin-encefalina
Substanţa P
Colecistochinina
Polipeptid intestinal vasoactiv
Neurotensina
Insulina
Glucagonul
D. Din alte ţesuturi:
Angiotensina II
Bradichinina
Carnozina
Bombezina

mice în membrana postsinaptică, care pot produce efecte de scurtă durată (modificări ale permeabilităţii membranei la ioni), sau modificări trofice şi plastice de lungă durată.

Neuromediatorii *tipului 3* interacţionează cu *receptori ionotropi*, adică receptori care, în urma combinării cu mediatorul, deschid rapid porţile canalelor ionice din membrana postsinaptică.

Peptidele *(tipul 4)*: manifestă o acţiune în special *metabotropă*, iar în unele cazuri „modulează" efectele aminelor sau aminoacizilor.

Acetilcolina *(tipul 1)*. Este secretată de neuroni din diverse zone ale sistemului nervos, în special neuronii piramidali din neocortexul motor, mulţi neuroni din ganglionii bazali, motoneuronii ce inervrrează fibrele musculare striate, neuronii preganglionari de la ambele sisteme vegetative, neuronii postganglionari parasimpatici etc. În majoritatea cazurilor acetilcolina determină efecte excitatorii, dar la nivelul efectorilor periferici poate avea şi efecte inhibitorii (miocard). În general,

efectul excitator sau inhibitor al mediatorului depinde nu numai de natura mediatorului, ci și de tipul receptorilor de pe membrana postsinaptică.

Acetilcolina poate acționa asupra a două tipuri de receptori: *1) receptori nicotinici* (efectul poate fi imitat de concentrații scăzute de nicotină), care determină efecte rapide, cu depolarizări excitatorii, ca în cazul sinapselor neuromusculare sau a ganglionilor simpatici și *2) receptori muscarinici* (efectul poate fi imitat de muscarină), care pot cauza efecte lente, excitatorii sau inhibitorii, ca în cazul inimii de la vertebrate.

Catecolaminele *(tipul 2)*: acționează asupra receptorilor presinaptici, numiți *autoreceptori presinaptici* și asupra receptorilor postsinaptici tipici. Autoreceptorii sunt localizați la nivelul membranei presinaptice și reacționează tot la mediatorul eliberat în fanta sinaptică. Activarea acestui tip de receptor intervine în autoreglarea sintezei și/sau secreției mediatorului, inhibând, de regulă, eliberarea lui exagerată (v. fig. 27).

Noradrenalina *(NA)*. Este secretată de neuroni având corpii celulari localizați în hipotalamus și trunchiul cerebral. Neuronii adrenergici din nucleul pontin *(„locus coeruleus")*. proiectează în diverse zone corticale, având rol în controlul activității globale a scoarței cerebrale și a afectivității. În majoritatea cazurilor determină excitarea, dar în unele zone determină efecte inhibitorii. NA se secretă și de către majoritatea fibrelor postganglionare simpatice, având efecte excitatorii sau inhibitorii. Receptorii NA sunt *receptorii alfa și beta*, fiecare tip de receptori fiind subdivizat în $alfa_1$ și $alfa_2$ și, respectiv, $beta_1$ și $beta_2$. Receptorii afla nu sunt cuplați cu adenilatciclaza, în timp ce receptorii beta sunt cuplați, determinând efecte cu latență mai mare.

Dopamina *(DA)*. Este secretată de neuronii din substanța neagră, care proiectează în ganglionii bazali. Se află și la nivelul eminenței mediane, altor zone hipotalamice, sistemului limbic, unor zone neocorticale etc. De regulă, neuronii dopaminergici au efecte inhibitorii. Există 2 tipuri de receptori postsinaptici: D_1 și D_2. Receptorii D_1 sunt cuplați cu adenilatciclaza.

Serotonina *(5-HT)*. Este secretată de neuronii nucleului rafeului median din trunchiul cerebral, care proiectează în coarnele posterioare medulare, hipotalamus și scoarța cerebrală. Este secretată și de către hipotalamus, cerebel, sistemul limbic, retină, tubul digestiv. Serotonina acționează ca mediator inhibitor pe căile sensibilități dureroase. De asemenea, intervine în controlul stării de somn și veghe, a activității adenohipofizei, termoreglării, apetitului etc.

Există 6 tipuri de receptori pentru 5-HT:

Autoreceptorii serotoninergici din butonii terminali diminuează frecvența descărcărilor spontane. Receptorii postsinaptici, de regulă, inhibă descărcarea neuronului, dar au fost identificați la nivelul SNC și unii receptori excitatori.

Acidul gamma aminobutiric (GABA) este secretat de unii neuroni din măduva spinării, ganglionii bazali și multe zone corticale. Se pare că el acționează numai ca mediator inhibitor.

Glicocolul este secretat la nivelul neuronilor medulari, determinând efecte inhibitorii.

Glutamantul este secretat de către terminațile presinaptice ale multor căi senzitive și de către unele zone corticale. Este un mediator excitator.

Substanța P este secretată la nivelul măduvei spinării de către terminațiile protoneuronului, care transmite semnale algice. Neuroni ce secretă substanța P se găsesc și în hipotalamus, ganglionii bazali, retină, având totdeauna efect excitator.

Encefalinele sunt substanțe cu acțiune asemănătoare morfinei. Sunt secretate de substanța gelatinoasă a măduvei spinării, trunchiul cerebral, talamus și hipotalamus. Acționează ca mediator excitator, activând sistemele ce inhibă transmiterea sensibilității dureroase.

În ultimul timp a fost descoperit *oxidul nitric (NO)*, care poate funcționa și ca neurotransmițător. El apare în zonele nervoase care controlează comportamentele de lungă durată și memoria. Spre deosebire de alți neurotransmițători, NO nu este preformat sau depozitat în veziculele sinaptice, ci se formează aproape instantaneu la momentul oportun. Odată format, NO difuzează în câteva secunde din terminația presinaptică, acționând asupra neuronului postsinaptic sau asupra neuronilor adiacenți. De regulă, NO nu afectează semnificativ potențialul de membrană, ci provoacă modificări metabolice intracelulare care afectează excitabilitatea neuronală pentru un timp de secunde, minute sau mai mult.

2.8. PRINCIPIUL DALE: FIECARE NEURON SECRETĂ UN SINGUR MEDIATOR

Se considera că fiecare neuron secretă în toate terminațiile sale un singur neuromediator. Acesta este *principiul lui Dale*, dat în onoarea lui Sir Henry Dale, care a introdus termenii de *neuroni colinergici* și *adrenergici*. Totuși, în ultima perioadă de timp au fost constatate excepții de la principu, același neuron putând avea mai mulți neuromediatori, din care unii pot acționa ca mediatori excitatori, iar alții ca mediatori inhibitori sau modulatori. De exemplu, secreția glutamatului, care determină excitarea rapidă a neuronului postsinaptic, poate fi acompaniată și de secreția unui neuropeptid, care prin efectul modulator poate determina creșterea numărului de receptori la glutamat. Aceasta va avea repercusiuni de lungă durată asupra secrețiilor ulterioare de glutamat. În celulele rafeului median, GABA coexistă cu serotonina, iar în medulosupranenală serotonina coexistă cu adrenalina.

2.9. SINAPSELE ELECTRICE

La acest tip de sinapse membranele pre- și postsinaptice nu sunt separate printr-o fantă sinaptică, ci sunt legate strâns în maniera unor conductori electrici. De asemenea, nu există întârziere sinaptică, din

care cauză ele sunt foarte adecvate pentru sincronizarea activității electrice a unui mare grup de celule nervoase, sau celule efectoare ca, de exemplu, descărcarea simultană a miilor de electroplăci din organele electrice ale unor pești.

Ca și sinapsele chimice, cele electrice pot fi excitatorii (depolarizante) sau inhibitorii (hiperpolarizante). Ele au fost puse în evidență la diferite grupe de nevertebrate și vertebrate inferioare (pești). Totuși și la mamifere au fost descrise conexiuni dintre neuroni de la diverse nivele ale creierului, sau la nivelul musculaturii netede, a miocardului și a celulelor receptoare, care seamănă cu sinapsele electrice.

2.10. UNELE CARACTERISTICI ALE TRANSMITERII SINAPTICE

Conducerea unidirecțională prin sinapse. Din cele expuse anterior rezultă că impulsurile sunt conduse prin sinapsele chimice numai de la terminația presinaptică spre terminația postsinaptică, și nu invers.

Întârzierea sinaptică. În timpul transmiterii impulsului de la terminația presinaptică spre neuronul postsinaptic, se consumă un timp necesar: descărcării mediatorului; difuziei acestuia la membrana postsinaptică; acțiunii lui asupra membranei; pătrunderii Na^+; apariției PPSE și apoi a potențialului de acțiune. Timpul minim necesar desfășurării acestor procese determină ceea ce se numește *întârzierea sinaptică*, variază între 0,5—0,7 ms. Cunoscând această valoare putem calcula numărul de neuroni dintr-un circuit nervos.

Oboseala sinaptică. Atunci când sinapsele excitatorii sunt excitate repetat, cu o frecvență mare, numărul descărcărilor din neuronul postsinaptic este inițial foarte mare, după care diminuează. Aceasta se datorează oboselii sinaptice. Acest fenomen reprezintă o caracteristică importantă a funcției sinapsei, deoarece atunci când o arie din SNC devine extrem de excitată, oboseala cauzează după un interval pierderea excesului de excitabilitate. Prin „oboseala sinaptică" s-ar putea explica durata scurtă a crizei de epilepsie. În acest caz, „oboseala" reprezintă un mecanism de protecție.

Cauza principală a oboselii sinaptice rezidă în epuizarea rezervelor de mediatori din butonul terminal, deoarece o terminație presinaptică poate media cel mult 10 000 de transmiteri sinaptice, cantitatea de mediator consumată cu această ocazie, putând fi epuizată în câteva s până la câteva minute. Oboseala ar putea fi cauzată și de următorii 2 factori: *1)* inactivarea treptată a unor receptori postsinaptici și *2)* din cauza potențialele de acțiune repetate, ionii de Ca^{2+} din celule se fixează prea lent. Rămânând în citosol, ionii de Ca^{2+} deschid așa-numitele *canale de K^+ calciu-dependente*, care determină un efect inhibitor asupra neuronului postsinaptic.

Facilitarea posttetanică. Dacă excităm repetat o sinapsă excitatorie o perioadă scurtă de timp, pentru a evita instalarea oboselii, se consta-

tă că neuronul devine mai reactiv la impulsurile sosite ulterior. Fenomenul poartă denumirea de *facilitare (potențare) posttetanică;* aceasta s-ar putea datora acumulării ionilor de Ca^{2+} în membrana presinaptică, ce va mări cantitatea de mediator eliberat în spațiul sinaptic.

Deoarece la unii neuroni acest fenomen poate dura de la câteva fracțiuni de secundă până la câteva minute, s-ar putea ca acest proces să reprezinte unul din mecanismele, prin care neuronii stochează informația. Deci, facilitarea posttetanică ar putea constitui un mecanism al memoriei de scurtă durată.

Efectul acidozei și alcalozei asupra transmiterii sinaptice. Neuronii sunt foarte sensibili la modificarea *p*H-ului. Alcaloza crește mult excitabilitatea neuronilor. Creșterea *p*H-ului de la 7,4 la 7,8 produce adesea convulsii cerebrale datorită hiperexcitabilității neuronilor. Efectul alcalozei poate fi ușor demonstrat prin hiperventilare pulmonară, la persoane predispuse la epilepsie. Eliminarea excesivă a CO_2 (acid) poate induce un acces de epilepsie.

Acidoza diminuează mult activitatea neuronilor. Scăderea *p*H-ului de la 7,4 la 7,0 determină, de regulă, instalarea comei. În cazuri de diabet sever apare totdeauna coma.

Efectul hipoxiei asupra transmiterii sinaptice. Excitabilitatea neuronilor este dependentă de un aport corespunzător cu O_2. Lipsa O_2 timp de câteva secunde provoacă inexcitabilitate completă a neuronului. Dacă circulația cerebrală este întreruptă temporar (3—5s), subiectul devine inconștient.

2.11. SINAPSA NEUROMUSCULARĂ

La mușchii striați transmiterea informației de la nivelul SNC se face prin intermediul unor formațiuni numite *plăci motoare,* care reprezintă sinapse neuromusculare. Axonul celulei nervoase pierde teaca de mielină, se ramifică la capătul terminal, formând placa motorie care se invaginează în fibra musculară, dar se află așezată în afara sarcolemei (fig. 28).

Întreaga formațiune este acoperită cu una sau mai multe celule Schwann, care izolează placa motorie de mediul înconjurător.

Urmărind la microscopul electronic structura unei invaginații sinaptice, a unei ramificații axonice, se constată prezența unui *spațiu sinaptic* între nerv și sarcolemă de 20—30 nm. Acest spațiu este ocupat de lama bazală, care reprezintă un strat subțire de țesut reticulat spongios prin care difuzează lichidul extracelular. Membrana mușchiului (sarcolema) formează un mare număr de cute, care măresc suprafața de contact între mușchi și mediatorul sinaptic. La nivelul terminației nervoase există un mare număr de mitocondrii, având același rol ca și la sinapsele interneuronale. Mediatorul chimic, depozitat în vezicule sinaptice, este *acetilcolina.* Atașată de lama bazală este *acetilcolinesteraza,* enzimă ce hidrolizează acetilcolina.

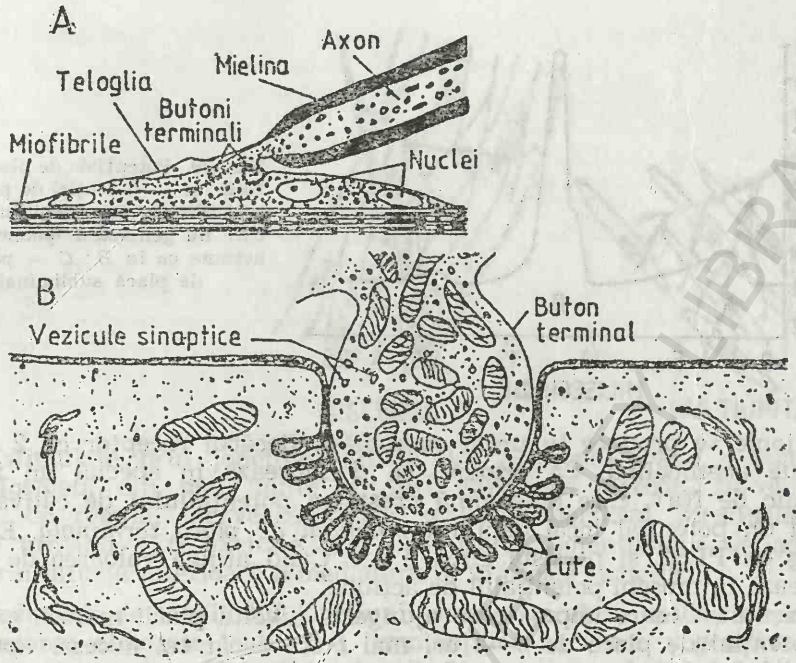


Fig. 28. Placa motorie.

2.11.1. SECREȚIA ȘI ACȚIUNEA ACETILCOLINEI

Când un impuls nervos atinge joncțiunea neuromusculară, are loc activarea canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente, care permit influxul ionilor de Ca^{2+}. Ca și în cazul sinapselor neuro-neuronale, ionii de Ca^{2+} determină atracția veziculelor sinaptice din apropierea membranei presinaptice, fuziunea membranelor veziculelor cu membrana presinaptică, urmată de exocitoză și evacuarea acetilcolinei în spațiul sinaptic. La fiecare impuls nervos se eliberează acetilcolina din circa 60 vezicule sinaptice, care conțin fiecare circa 10 000 molecule de mediator. După exocitoză membrana veziculelor sinaptice va fi înglobată în butonul terminal, prin endocitoză, în vederea reîncărcării sale cu noi molecule de acetilcolină. Acetilcolina din spațiul sinaptic, în timp de circa 1 ms, exercită receptorii nicotinici de pe sarcolemă, după care are loc inactivarea ei prin difuzie în spațiul extrasinaptic, și prin colinesterază, prin care se evită reexcitarea fibrei musculare după trecerea potențialului de acțiune.

2.11.2. POTENȚIALUL LOCAL DE PLACĂ TERMINALĂ

În acest interval de 1 ms, cât are la dispoziție acetilcolina, ea difuzează prin spațiul sinaptic și se combină cu receptorii nicotinici ai acetilcolinei de pe sarcolemă. Receptorul reprezintă, în același timp, și un *canal proteic cu poartă chimică (canal de aceticolină).* Deschiderea cana-

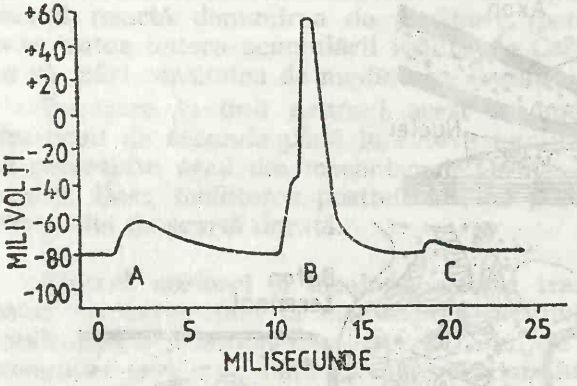


Fig. 29. Potențiale de placă motorie: *A* — potențial de placă înregistrat pe un mușchi curarizat, care nu generează potențial de acțiune ca în *B*; *C* — potențial de placă subliminal.

lului ionic se produce în urma combinării fiecărui receptor cu 2 molecule de acetilcolină. Ca urmare, se declanșează în special un influx puternic de Na^+, care determină creșterea potențialului de câțiva mV, creând un potențial local denumit *potențial de placă terminală*. El este analog cu PPSE și persistă circa 5 ms. Când atinge valoarea de prag, generează în mușchi potențialul de acțiune.

Obișnuit, fiecare impuls care ajunge la nivelul plăcii motorii creează un potențial de placă de 3—4 ori mai mare decât cel necesar apariției potențialului de acțiune.

Excitarea nervului timp de câteva minute cu o frecvență mai mare de 100 Hz diminuează rezervele de acetilcolină, încât la un moment dat impulsul s-ar putea să nu genereze potențiale de acțiune în mușchi. Apare oboseala la nivelul sinapsei. În condițiile obișnuite de activitate, oboseala nu apare la acest nivel niciodată.

Curara blochează trecerea impulsului de la nivelul plăcii motorii în mușchi. Acțiunea ei se pare că se exercită la nivelul receptorilor: curara se combină cu receptorii acetilcolinei, încât acetilcolina ce va acționa asupra restului de receptori rămași liberi nu va mări în măsură suficientă permeabilitatea canalelor de acetilcolină care să poată iniția o undă de depolarizare (fig. 29).

2.11.3. EXCITAREA FIBRELOR MUSCULARE NETEDE

De regulă, la musculatura netedă nu se găsesc joncțiuni neuromusculare de tipul plăcilor motorii de la musculatura striată. În general, la musculatura netedă fibra nervoasă se ramifică difuz pe grupuri de fibre musculare. Majoritatea terminațiilor axonice postganglionare prezintă multe varicozități, dispuse de-a lungul axei lor. La aceste nivele celulele Schwann sunt întrerupte, încât mediatorul poate fi secretat prin pereții denudați ai varicozităților. Varicozitățile conțin vezicule cu mediator chimic (fig. 30).

În unele cazuri, în special la mușchiul neted multiunitar, varicozitățile sunt așezate direct pe membrana fibrei musculare, închizând sub ea un spațiu de 20 nm, egal cu spațiul sinaptic de la plăcile motorii. Aceste *joncțiuni de contact* funcționează în mare măsură ca și plăcile motorii de la musculatura striată. În acest ultim caz, perioada latentă a contracțiilor musculare este mai mică comparativ cu fibrele care

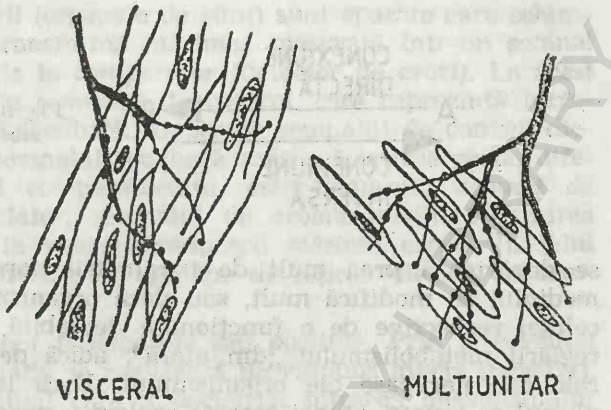


Fig. 30. Inervarea mușchilor netezi.

sunt stimulate prin joncțiuni difuze. De asemenea, când o structură este formată din mai multe straturi musculare netede, fibrele nervoase, de regulă, inervează numai stratul superficial, straturile profunde urmând a fi excitate prin conducerea potențialelor de acțiune, sau prin difuzia ulterioară a mediatorului în aceste structuri.

Mediatorii de la nivelul joncțiunii neuromusculare netede. Se cunosc 2 substanțe eliberate la nivelul terminațiilor nervoase vegetative: *acetilcolina* și *noradrenalina (NA).* Acetilcolina este o substanță excitatoare la nivelul unor fibre musculare și inhibitoare în altele. Na are o acțiune inversă acetilcolinei. Efectul exercitat la nivelul efectorului depinde de natura substanței receptoare din fibra musculară.

Potențialul de joncțiune. Transmiterea potențialului de acțiune fibrei musculare netede are loc în aceeași manieră ca și la joncțiunile neuromusculare din fibra striată, cu deosebirea că viteza reacțiilor are loc mult mai lent. Astfel, când un potențial de acțiune atinge fibra netedă, există o perioadă de latență de circa 50 ms. După aceasta potențialul în mușchi crește treptat, atingând un maxim în circa 100 ms. Dacă nu apare potențialul de acțiune, acest potențial va dispare treptat, având o perioadă de înjumătățire la fiecare 200—500 ms. Această secvență de modificări ale potențialului este denumită *potențial de joncțiune.* El este analog PPSE sau cu potențialul de placă, cu excepția unei durate de 20—100 ori mai mari. Fenomenul de inhibiție se instalează, de asemenea, prin hiperpolarizarea membranei musculaturii netede.

CAPITOLUL 3

PRINCIPII GENERALE DE AUTOREGLARE

Prin termenul de a u t o r e g l a r e se înțelege reglarea prin mecanisme proprii (intrinseci) a sistemului dat. De exemplu, o celulă își autoreglează metabolismul, atâta timp cât mediul intern al organismului nu

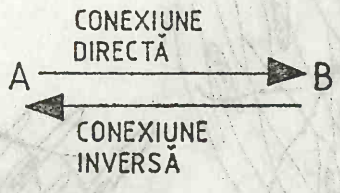


Fig. 31. Cea mai simplă schemă de autoreglare.

se depărtează prea mult de parametrii normali. Dacă caracteristicile mediului se modifică mult, sau dacă organismul are nevoie din partea celulei respective de o funcționare deosebită, este necesară intervenția reglării metabolismului „din afară", adică de către mecanismele umorale sau nervoase ale organismului. Dacă luăm în considerare organismul ca sistem, atunci această reglare a metabolismului celulelor, țesuturilor sau organelor este, de fapt, o autoreglare.

Transportul de informație *(„feed back").* Elementul esențial al oricărui sistem de autoreglare este transportul de informație de la ieșirea din sistem (deci, de la obiectul controlat) spre dispozitivul de control. Acest transport recurent de informație, numit *„feedback", retroacțiune, aferentație inversă* sau *conexiune inversă,* asigură o ajustare continuă a sistemului de control în conformitate cu condițiile modificate ale sarcinii de control.

Cea mai simplă schemă de circuit feedback negativ este redată în figura 31. După această schemă se realizează unele autoreglări la nivelul metabolismului celular (inhibiție prin produsul final), sau a unor glande endocrine. De exemplu, modificarea concentrației sanguine a Ca^{2+} reprezintă semnalul care reglează direct secreția parathormonului sau a calcitoninei. De asemenea, intervenția unor cataboliți (acidul lactic) în menținerea homeostaziei, reprezintă exemple de conexiune inversă fără centru de comandă și comparare.

În general, sistemele de control prin mecanism feedback au unele trăsături comune. În figura 32 este reprezentat un sistem tip, generalizat. Sistemul are o mărime de *intrare* („input") reprezentat în schemă printr-o săgeată, care dictează mărimea dorită a *ieșirii* („output") din sistem. Intrarea interacționează cu influențe externe, denumite *zgomote* (în sens cibernetic), ceea ce cauzează modificări în ieșirea reală, care reprezintă variabila ce urmează a fi controlată; *traductorul* este un dispozitiv sensibil, plasat într-un loc ce permite măsurarea valorii de

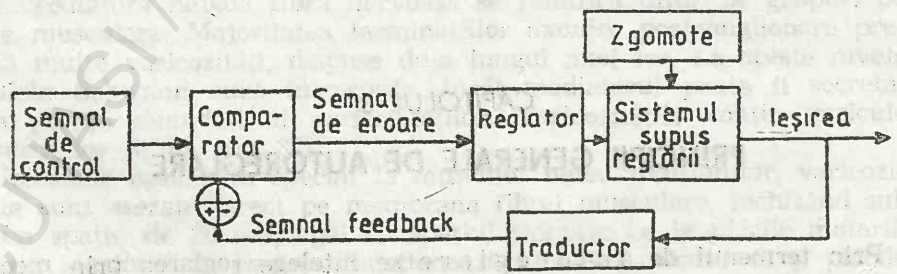


Fig. 32. Schema unui mecanism tip de control prin „feedback". Săgețile indică sensul curgerii informației.

ieșire din sistem. Traductorii (organele de simț) sunt aparate care schimbă natura semnaleor. Ei transformă mărimea măsurată într-un semnal feedback, care este transcris la *comparator* (detector de erori). La acest nivel are loc compararea cu *semnalul de control*, care reprezintă intrarea primară în tot sistemul feedback. Deoarece semnalul de control dictează valoarea ieșirii, iar semnalul feedback măsoară ieșirea reală, diferența calculată la nivelul comparatorului, este denumită *semnal de eroare*. Pătrunzând în *reglator*, semnalul de eroare modifică intrarea *sistemului supus reglării*, în vederea reducerii mărimii erorii. În felul acesta ieșirea reală este adusă mai aproape de ieșirea dictată de semnalul de control.

Mecanismele feedback pot fi *negative* sau *pozitive*. Prin intervenția mecanismului feedback negativ se realizează un răspuns invers (negativ), comparativ cu stimulul inițial care a declanșat intrarea mecanismului în acțiune.

Feedback-ul negativ funcționează „în constanță", având rolul principal de a menține parametrii esențiali ai organismului la o valoare relativ constantă. Prin intervenția lui se reduc perturbările în variabila supusă reglării. De exemplu, dacă cantitatea de hormon din glanda țintă scade, prin feedback negativ se va ajunge la creșterea concentrației hormonului respectiv. De asemenea, dacă cantitatea de hormoni din glandă crește, tot prin feedback negativ se va ajunge la scăderea concentrației hormonilor respectivi. În ambele cazuri mecanismul feedback este negativ, deoarece prin intervenția lui are loc schimbarea semnului la nivelul comparatorului, ceea ce va determina ca valoarea ieșirii din sistem să fie inversă comparativ cu valoarea avută anterior declanșării intrării în funcțiune a mecanismului de autoreglare prin feedback negativ. Deci, dacă un anume factor devine excesiv sau prea mic, sistemul de control inițiază feedback-ul negativ, care constă dintr-o serie de modificări, care readuc factorul spre o valoare medie, menținând, în felul acesta, homeostazia.

Mecanismul *feedback pozitiv* funcționează „în tendință", accentuând efectul perturbărilor care acționează asupra sistemului. Deci, sistemele cu conexiune inversă pozitivă, acționează ca sisteme de amplificare, ducând în final, dacă nu sunt limitate sau controlate, la distrugerea sitemului. De regulă, feedback-ul pozitiv este implicat în producerea unor efecte regenerative, explozive sau autocatalitice. În sistemele biologice, ca exemple de mecanisme feedback pozitive pot servi: modul de apariție a impulsului nervos (creșterea treptată a conductanței membranei pentru anumiți ioni, până la desfășurarea completă a potențialului de acțiune); secreția explozivă a lutropinei (LH) cu 16—24 ore înainte de ovulație, determinată de estrogeni; mecanismul feedback dintre formația reticulată și scoarța cerebrală în momentul instalării stării de veghe; contracțiile uterine în perioada parturiției etc.

Feedback-ul pozitiv este utilizat și pentru sincronizarea anumitor evenimente. De exemplu, în perioada rutului trecerea la împerechere este facilitată printr-un mecanism feedback pozitiv în felul următor: pe măsura „curtării" reacțiile emoționale reciproce ale partenerilor intensifică motivația sexuală. În cele din urmă conexiunea inversă duce la acuplare și asigură finalizarea actului sexual.

Limitarea duratei de acțiune a mecanismului feedback pozitiv, în vederea evitării distrugerii sistemului viu, se realizează prin disponibilizarea energiei, a substanțelor energetice, sau prin înlocuirea lui cu un mecanism feedback negativ.

Autoreglarea anticipativă *(„feedforward")*. Procesele de autoreglare se caracterizează, printre altele, prin trecerea de la restabiliri automate și imediate ale echilibrului perturbat, la anticipări automate ale perturbărilor posibile, până la acțiuni conștiente de prevedere ale perturbărilor posibile și de împiedicare a acțiunii factorilor perturbatori. De exemplu, sațietatea poate fi declanșată de stimuli cu mult înainte ca substanțele alimentare să fi fost digerate, absorbite și să fi refăcut compoziția mediului intern. Autoreglări de tip anticipativ sunt numeroase la nivelul tubului digestiv. Astfel, șobolanii previn deshidratarea prin consumul imediat al unei cantități mari de apă după ingestia de alimente.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITARĂ

PARTEA A II-A

FIZIOLOGIA MUŞCHILOR ŞI A ORGANELOR ELECTRICE

CAPITOLUL 4

FIZIOLOGIA MUŞCHILOR

Sistemul biologic capabil să transforme energia chimică în energie mecanică, generând în felul acesta mişcare şi tensiune mecanică, este intitulat *sistem contractil*. Toate formele de viaţă se caracterizează prin prezenţa unor asemenea sisteme contractile. Datorită lor devin posibile mişcările citoplasmei şi ale organitelor celulare, diviziunea celulei, mişcările cililor şi ale flagelilor, deplasarea animalelor unicelulare, a spermatozoizilor şi a unor virusuri şi, evident, desfăşurarea funcţiilor celulelor musculare netede şi striate, care prin proprietatea lor de bază — *contractilitatea* — transformă energia chimică în energie cinetică.

Datorită mişcărilor active, animalele dobândesc o mare independenţă faţă de modificările mediului de viaţă. În cazul fiinţelor umane, actele motorii reprezintă expresia aspectului voliţional al actelor de comportament, iar jocul muşchilor mimicii, vocea, scrisul exteriorizează aspecte ale personalităţii umane. Aproape că nu există un act fiziologic fără o componentă motorie. Sub un anume aspect, sistemul nervos poate fi privit ca un sistem ce răspunde, sub acţiunea stimulilor, prin producerea contracţiei musculare. În acest sens, sistemul nervos şi muscular formează o unitate funcţională.

4.1. FIZIOLOGIA MUŞCHILOR STRIAŢI SCHELETICI

4.1.1. STRUCTURA FINĂ A MUŞCHILOR STRIAŢI

Orice muşchi este format dintr-o fascie de înveliş rezistentă, în interiorul căreia se găsesc fibrele musculare dispuse în fascicule (fig. 33). Fibrele musculare striate sunt celule învelite de o membrană — *sarcolema*, care înglobează un mănunchi de *miofibrile* separate între ele de un sistem de tuburi şi cisterne membranoase aparţinând reticulului sarcoplasmic.

Miofibrilele. Constituie componenta contractilă a muşchiului. Ele sunt formate dintr-o succesiune de *sarcomere*, delimitate prin *membrane (discuri) Z*, situate la mijlocul unei zone clare şi izotrope *(banda I)*. În centrul sarcomerului se găseşte *discul (banda) A*, întunecat, anizotrop. În mijlocul acestuia se află banda clară — *discul H*.

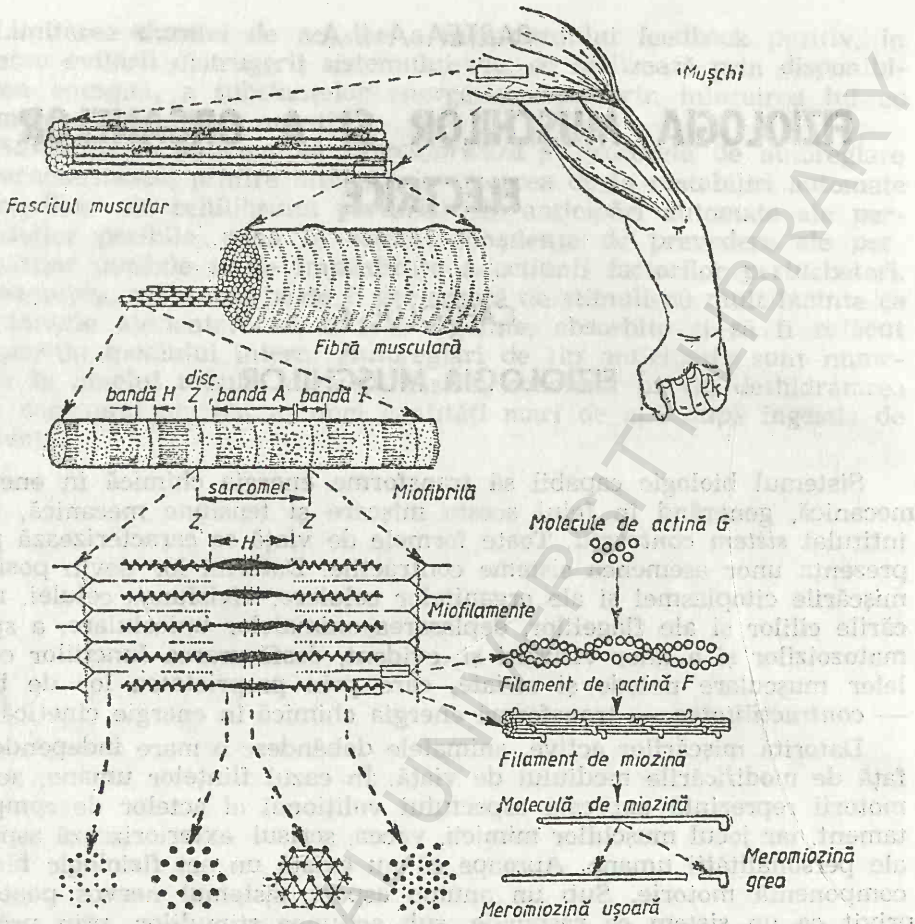


Fig. 33. Organizarea mușchiului scheletic la vertebrate. Grupurile de puncte din stânga jos reprezintă secțiuni transversale la nivelele indicate (după B l o o m și F a w c e t t, din H o a r)

În sarcomere se află 2 tipuri de *miofilamente:* filamente de *miozină,* groase, și filamente de *actină,* subțiri. Fiecare miofilament de miozină este înconjurat de 6 miofilamente de actină.

În repaus, discul *I* conține exclusiv fibre de actină, pe când în zona *A* cele 2 tipuri de filamente sunt intricate. Filamentele de actină traversează discul *Z* și trec în sarcomerul vecin. Miofilamentele de miozină prezintă punți transversale. Interacțiunea acestor punți cu actina determină contracția musculară.

Discul *Z,* compus din câteva proteine filamentoase, străbate zona *I* a tuturor miofibrilelor și prin capete se inseră pe fața internă a sarcolemei.

Reticulul sarcoplasmic. Este reprezentat de un sistem de *tuburi* longitudinale, ce merg paralel cu miofilamentele și de *cisterne* în dreptul striei *Z* (fig. 34).

Sistemul T. Al doilea sistem tubular, *T* sau transvers (fig. 34), reprezintă invaginații ale sarcolemei care, la broască, se formează cu regularitate în zona membranei *Z,* iar la mamifere există în fiecare sarcomer câte două tuburi *T,* ceea ce va contribui la mărirea vitezei de

transmitere a informației. Aria de contact dintre sistemul tubular longitudinal și cel transversal poartă denumirea de *„triadă“*, compusă în partea centrală dintr-un tub din cadrul sistemului transvers, înconjurat pe laturi de 2 cisterne.

Din punct de vedere funcțional, reticulul sarcoplasmic are rol de „sechestrare“ a ionilor de Ca^{+}, eliberați în timpul excitării, iar sistemul *T*, în transmiterea excitației de la sarcolemă la aparatul contractil prin eliberarea Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic.

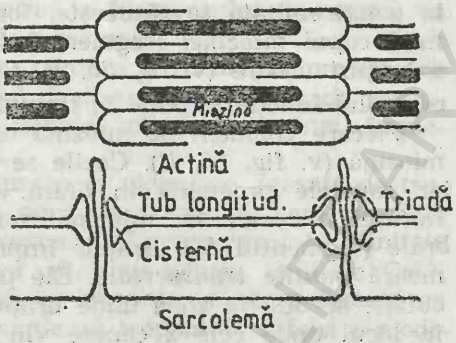


Fig. 34. Reprezentarea sistemului contractil și a triadei (după I. B a c i u).

Structura moleculară a filamentelor de miozină. Molecula de miozină este formată din 6 lanțuri polipeptidice: 2 lanțuri grele și 4 lanțuri ușoare (fig. 35). Cele două lanțuri grele se împletesc, formând o structură dublu helicoidală numită *coada*, respectiv *corpul*. Lanțul greu

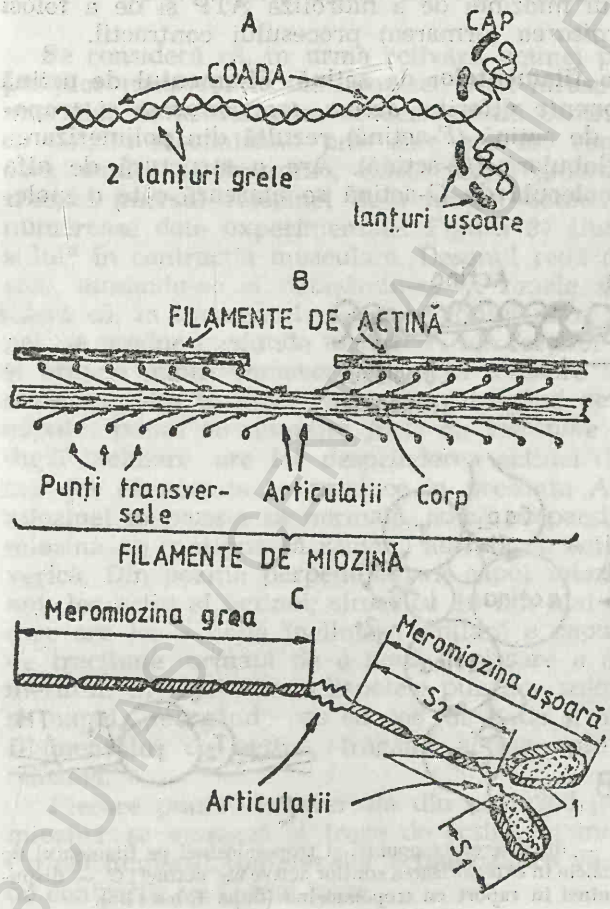


Fig. 35. *A* — molecula de miozină; *B* — combinarea moleculelor de miozină cu formarea filamentului de miozină (după G u y t o n); *C* — molecula de miozină cu indicarea segmentului S_1, S_2. cele două Se observă articulații (după K o s t i u k).

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

la o extremitate se răsucește, formând o masă proteică globulară numită *capul miozinei* (segmentul S_1), în alcătuirea căruia intră și cele 4 lanțuri ușoare (v. fig. 35, *B*, *C*). Cele 4 lanțuri ușoare contribuie la controlul funcției capului în timpul contracției musculare.

Fiecare filament de miozină este format din circa 200 molecule de miozină (v. fig. 35, *B*). Cozile se aliniază formând *corpul filamentului*, iar capetele proemină în afară. O parte din structura helicoidală a fiecărei molecule de miozină formează expansiunile laterale numite *brațe* (segmentul S_2). Brațele împreună cu capetele (segmentul S_1) formează *punțile transversale*. Ele prezintă câte *2 articulații:* prima articulație se află în zona unde brațul părăsește corpul, iar cea de a doua, în locul unde cele 2 capete vin în contact cu brațul (v. fig. 35, *C*). Brațele articulate permit capetelor de a se depărta sau apropia de corpul filamentului. După cum vom arăta mai jos capetele articulate se leagă de actină, determinând procesul contracției.

Zonele de emergență ale punților transversale descriu o spirală pe suprafața filamentului de miozină.

Activitatea ATP-azică a capului miozinei. În afara capacității de a se lega de actină, capul miozinei funcționează ca o ATP-ază. Această proprietate permite capului miozinei de a hidroliza ATP și de a folosi energia rezultată în *energizarea* (armarea) procesului contractil.

Structura moleculară a filamentelor de actină. Filamentul de actină este compus din 3 componente diferite: *actina, tropomiozina* și *troponina* (fig. 36). Filamentul de actină (*F*-actină) rezultă din polimerizarea monomerilor de actină globulară (*G*-actină). Are o structură de alfa dublu helix. De fiecare moleculă de *G*-actină se atașează câte o mole-

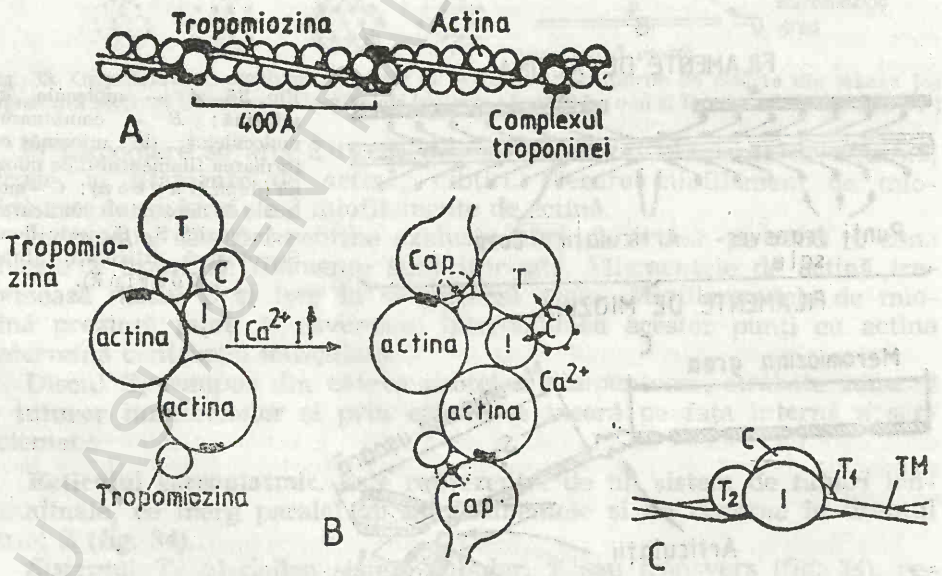


Fig. 36. Proteinele reglatoare: *A* — dispunerea troponinei și tropomiozinei pe filamentul de actină; *B* — influența ionului de calciu în exteriorizarea zonelor active ale actinei; *C* — dispunerea complexului troponinei în raport cu tropomiozina (după E b a s h i).

culă de ADP, care reprezintă *zona activă* a filamentului de actină, cu care vor interacționa punțile laterale ale miozinei.

Tropomiozina. Filamentul de actină conține 2 filamente proteice de tropomiozină, slab atașate de filamentul de *F*-actină. În perioada repausului muscular tropomiozina acoperă zonele active ale actinei, împiedicând interacțiunea actinei cu miozina.

Troponina este un complex din 3 proteine globulare atașate de tropomiozină. Cele 3 proteine globulare sunt: *troponina I,* care prezintă o puternică afinitate pentru actină; *troponina T,* care prezintă afinitate pentru tropomiozină și *troponina C* cu afinitate pentru ionii de Ca^{2+}. Atunci când ionii de Ca^{2+} se combină cu troponina *C,* care fixează ca și calmodulina câte 4 ioni de Ca^{2+}, complexul troponinei suferă o modificare conformațională, care acționează tropomiozina, descoperind zonele active ale actinei. Prin descoperirea zonelor active ele intră în interacțiune cu capul miozinei, inițiind contracția musculară.

4.1.2. INTERACȚIUNEA FILAMENTELOR DE ACTINĂ „ACTIVATĂ" CU PUNȚILE TRANSVERSALE ALE MIOZINEI. TEORIA „MERSULUI DE-A LUNGUL" A CONTRACȚIEI

Se consideră că, în urma activării actinei prin ioni de Ca^{2+}, capetele punților transversale ale miozinei, sunt atrase de zonele active ale filamentului de actină, ceea ce declanșează contracția. Deși nu se cunoaște în detaliu mecanismul prin care are loc contracția în urma formării complexului actomiozinic, există teoria „mersului de-a lungul" a contracției (mersul miozinei de-a lungul actinei), care este susținută de numeroase date experimentale. Figura 37 ilustrează mecanismul „mersului" în contracția musculară. Desenul redă capul unei punți transversale, atașându-se și detașându-se în zonele active ale actinei. Se consideră că, în momentul cuplării capului miozinei cu zona activă a actinei, se produc profunde modificări ale forțelor intramoleculare din capul și brațele punții transversale. Noua ajustare a forțelor determină înclinarea capului în direcția brațelor, trăgând actina după sine. Înclinarea capului punții se numește *forța de tracțiune* („power stroke"). Imediat după înclinare are loc desprinderea actinei de pe miozină (vom vedea mai jos că aceasta se produce în prezența ATP), urmată de revenirea miozinei în poziția sa normală, adică perpendiculară. În lipsa ATP-ului miozina va continua să rămână atașată de actină, ca în rigiditatea cadaverică. Din poziția perpendiculară capul miozinei se va combina cu un nou loc activ al actinei, situat cu 10 nm mai aproape de discul *Z,* după care are loc o nouă înclinare similară a capului, cauzând o nouă forță de tracțiune urmată de o nouă deplasare a actinei spre centrul sarcomerului. În felul acesta capetele punților transversale se înclină înainte și înapoi, „mergând" pas cu pas (de unde și numele teoriei) de-a lungul filamentului de actină, trăgând actina spre centrul filamentului de miozină.

Fiecare punte transversală din cele 200 punți ale unui filament de miozină se atașează și trage de actină în mod continuu, dar asincron. Cu cât numărul complexelor actomiozinice va fi mai mare, cu atât forța de contracție va fi mai mare.

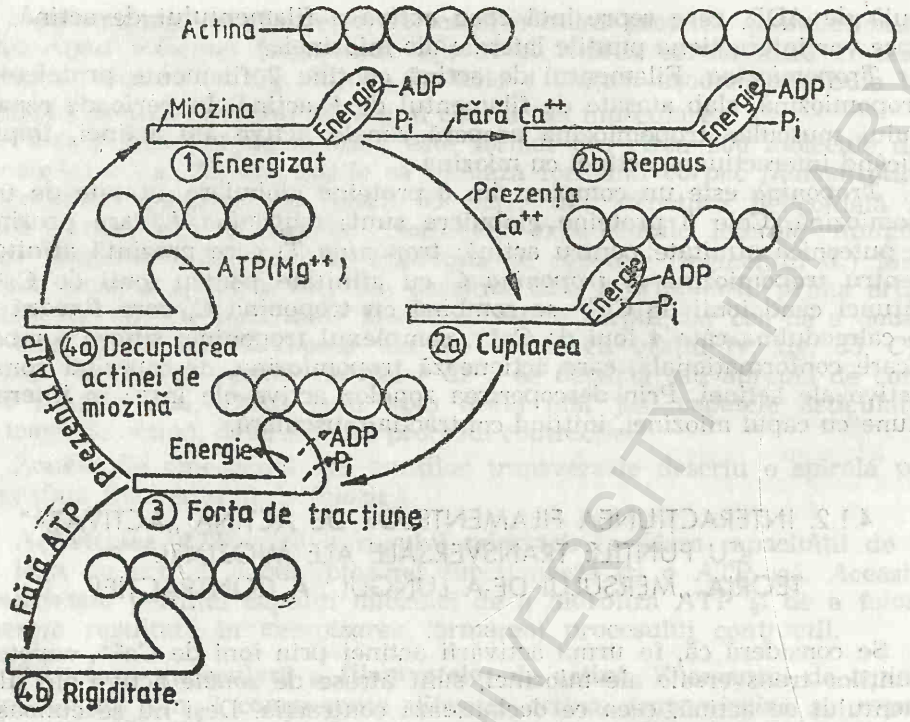


Fig. 37. Etapele succesive care duc la glisarea miofilamentelor (după S h e r w o o d).

ATP-ul ca sursă energetică. Deşi nu se cunoaşte în detaliu modul cum este folosit ATP-ul în vederea furnizării energiei necesare contracţiei, se consideră că evenimentele se produc în următoarea secvenţă (v. fig. 37):

1) Înainte de a începe contracţia, capetele punţilor transversale fixează ATP. Centrul ATP-azic al capului miozinei scindează ATP-ul, lăsând produşii rezultaţi (ADP + Pi) fixaţi de cap. În această stare capul punţii se află aşezat perpendicular pe actină, fără a fi ataşat de ea (v. fig. 37, *1*).

2) Ulterior, după ce efectul inhibitor al complexului troponin-tropomiozină este înlăturat prin ionii de Ca^{2+}, locurile active ale actinei devin descoperite şi capul miozinei se poate ataşa de actină (fig. 37, *2a*).

3) Legarea capului punţii în zonele active ale actinei, determină modificări conformaţionale în zona capului, cauzând înclinarea lui în direcţia braţului punţii. Aceasta furnizează forţa de tracţiune necesară tragerii filamentului de actină. Energia care activează forţa de tracţiune este energia care a fost depozitată în capul punţii în momentul scindării ATP-ului.

4) Odată ce capul punţii a fost înclinat, aceasta permite eliberarea ADP şi Pi urmată de expunerea unei zone a capului pe care se fixează o nouă moleculă de ATP, care permite detaşarea capului punţii de pe filamentul de actină.

5) După desprinderea capului de actină are loc scindarea moleculei de ATP, iar energia rezultată energizează capul, plasându-l în poziție perpendiculară, gata de începerea unui nou ciclu.

6) Ulterior, după ce capul punții cu energia înmagazinată se combină cu un nou loc activ de pe actină, el devine dezenergizat (cu mai puțină energie) și din nou asigură forța de tracțiune.

7) În felul acesta procesul poate continua până când membrana Z se apropie de miozină, sau până când încărcătura musculară devine prea mare pentru tragerea filamentelor de actină. În timpul contracției lungimea miofilamentelor de actină și miozină nu se modifică. Se scurtează numai lungimea sarcomerelor, care fiind așezate perpendicular pe axa fibrelor musculare, duc la scurtarea mușchiului.

4.1.3. INIȚIEREA CONTRACȚIEI MUSCULARE: CUPLAREA ELECTRO-MECANICĂ

În mușchii striați contracția începe prin apariția potențialului de acțiune, care produce curenți electrici ce se deplasează în interiorul fibrei musculare, determinând eliberarea ionilor de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic. Ionii de Ca^{2+} induc fenomene chimice, care declanșează procesul contractil. Această secvență a proceselor descrise formează cuplarea electro-mecanică, ce va fi detaliată în cele ce urmează.

Potențialul de acțiune din fibra musculară striată. Cele discutate în Capitolul 1 referitor la inițierea și conducerea potențialului de acțiune în nervi se aplică și fibrelor musculare striate, cu excepția unor diferențe cantitative.

Valoarea potențialului de repaus al membranei este de —80 — —90 mV. De asemenea, potențialul de vârf are, în esență, același voltaj ca la fibrele nervoase mari, însă durata lui este de 1—5 ms, deci de 5 ori mai mare decât în fibrele mielinice mari. De regulă, fibrele musculare prezintă o singură placă motorie situată la mijlocul fibrei, de unde depolarizarea se propagă simetric de la locul de excitare a membranei spre extremitățile fibrei cu o viteză de 3—5 m/s.

Fibra musculară poate fi excitată mult mai ușor, atunci când stimulul se aplică la nivelul joncțiunii neuromusculare. Acest fapt este folosit în practica medicală pentru determinarea prezenței sau absenței inervației musculare. Electrodul de excitare se deplasează pe piele deasupra mușchiului explorat și dacă se descoperă un punct în care mușchiul este excitat mai puternic decât în alte puncte, aceasta constituie un indiciu al prezenței unei joncțiuni neuromusculare viabile. Aceste puncte cu excitabilitate mărită sunt denumite *puncte motorii*.

Conducerea potențialului de acțiune în interiorul fibrei. Fibrele musculare striate sunt atât de mari, încât potențialul de acțiune, care se propagă de-a lungul membranei, aproape că nu determină curgerea curentului prin interiorul fibrei musculare. Totuși, pentru a determina contracția, acest curent electric trebuie să ajungă în apropierea tuturor miofibrilelor. Această necesitate se realizează prin conducerea poten-

țialului de acțiune de-a lungul *tubului transvers* (sistemul „T"), care pătrunde în interiorul fibrei musculare. Sistemul T reprezintă o invaginație a sarcolemei și conține în lumenul său, ca și membrana externă, lichid extracelular. La animalele inferioare există câte un singur tub T, localizat în dreptul discului *Z*. Aceeași situație se regăsește și în miocard. În schimb, mușchii scheletici ai mamiferelor conțin în fiecare sarcomer câte 2 tuburi *T* localizate în dreptul capetelor miofilamentelor de miozină, care reprezintă locurile unde apare forța mecanică a contracției. În felul acesta, mușchii scheletici ai mamiferelor prezintă o organizare optimă în vederea excitării rapide a mușchiului.

Eliberarea ionilor de Ca^{2+} de către reticulul sarcoplasmatic. O caracteristică specială a reticulului sarcoplasmatic (RS) constă în aceea că el conține ioni de Ca^{2+} în concentrație mare, care sunt eliberați în mare parte atunci când tubul T este excitat.

În figura 38 se observă cum potențialul de acțiune determină o scurgere a curentului din tubul *T* în cisterna adiacentă. Cisterna proiectează digitații joncționale care înconjură tubul *T*, facilitând trecerea curentului din tubul *T* în cisternă. Conform *teoriei electrice*, scurgerea curentului determină deschiderea canalelor de Ca^{2+}-voltaj dependente din cisterne și din tubul longitudinal. Conform altor teorii *(teoria chimică)*, scurgerea curentului prin tubul *T*, ar determina ori deschiderea canalului de Ca^{2+} din sistemul *T*, care va permite influxul de Ca^{2+} din mediul extracelular (nu intracelular), sau curentul generează în membrana sistemului *T*. *inozitoltrifosfatul* (IP_3). La rândul lor, Ca^{2+} sau IP_3, în calitate de mesageri intracelulari, ar determina deschiderea canalelor de Ca^{2+} de pe *RS*. Ionii de Ca eliberați din reticul difuzează spre miofibrilele adiacente, combinându-se cu troponina C, ceea ce se va solda cu contracția musculară, care a fost prezentată. Acest „puls" de Ca^{2+} du-

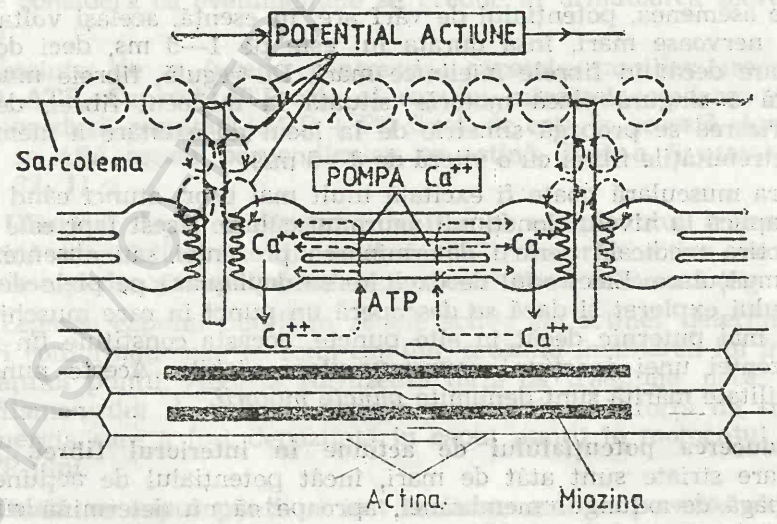


Fig. 38. Cuplarea excitației cu contracția. Potențialul de acțiune determină eliberarea ionilor de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic, urmată de sechestrarea lor prin intervenția pompelor de Ca, care funcționează cu consum de ATP (după G u y t o n).

reazâ, de regulă, 1/30 s. În miocard el durează mai mult (circa 0,3 s). Cât timp concentrația Ca^{2+} din citosol rămâne ridicată (circa 2.10^{-14} moli), contracția continuă. Totuși pompele de calciu de pe membranele *RS*, care se activează de concentrațiile crescute de calciu din citosol, vor reintroduce Ca^{2+} în *RS*. În mișcarea Ca^{2+} de la nivelul miofibrilelor, în *RS* există o proteină numită *paralbumină*, care îndeplinește rolul unui fixator intermediar de Ca^{2+}. Pompele de Ca^{2+} concentrează acest ion de circa 10 000 ori. În afară de aceasta, în *RS* se află o proteină numită *calsechestrină*, care poate fixa de 40 ori mai mult Ca^{2+} decât cel existent în forma ionică. Prin intervenția acestor mecanisme (pompa de calciu și calsechestrina), concentrația Ca din citosol este menținută la un nivel foarte scăzut (circa 10^{-7} moli).

Pentru a se putea repeta contracția este necesară apariția unui nou potențial de acțiune, care va declanșa reacțiile descrise mai sus. Vom vedea că, în cazul excitărilor repetate, ca la contracțiile tetanice, ionii de Ca din citosol rămân în concentrații ridicate timp îndelungat.

4.1.4. SURSA ENERGETICĂ A CONTRACȚIILOR MUSCULARE

Din mecanismul contracției musculare a rezultat că acest proces depinde de energia furnizată de ATP. Majoritatea energiei, care rezultă din hidroliza ATP-ului, este folosită pentru glisarea filamentelor de actină printre cele de miozină. O mică parte din energia rezultată, va fi folosită pentru: *1)* aprovizionarea cu energie a pompelor de Ca^{2+} în vederea „sechestrării" acestor ioni de către *RS* sau eliminarea lor în mediul extracelular și *2)* aprovizionarea cu energie a pompelor de Na^{+}—K^{+}, în vederea reîncărcării adecvate a membranei cu ioni.

Cantitatea de ATP prezentă în fibra musculară (circa 4 mV), este suficientă pentru menținerea contracțiilor timp de câteva secunde (la broască, cu rezervele de ATP existente, pot apărea circa 100 secuse musculare). Din fericire, după hidroliza ATP în ADP și Pi, ADP-ul poate fi refosforilat generând din nou ATP. Există câteva surse energetice, necesare acestei refosforilări:

Prima sursă folosită la refacerea ATP este reprezentată de *fosfocreatină (PC)*, un alt compus macroergic prezent în mușchi. Prin scindarea PC se eliberează energia necesară refacerii ATP conform reacției: PC + ADP ——→ ATP + C (creatină). Totuși, și cantitatea de PC prezentă în mușchi este redusă (se află de circa 5 ori mai multă comparativ cu ATP), din care cauză rezervele totale energetice (ATP + PC) nu pot prelungi contracțiile musculare decât pentru câteva secunde (10—20 s).

Altă sursă energetică folosită la refacerea atât a ATP, cât și a PC, este reprezentată de energia eliberată în urma metabolizării principiilor alimentare reprezentate prin glucide, lipide și proteine. O cantitate redusă de energie se eliberează în urma scindării inițiale a glicogenului și glucozei prin procesul glicolizei. Cantitatea cea mai mare (circa 95%) din energia depozitată în substanțele de origine alimentară, se eliberează în faza aerobă a metabolismului de la nivelul ciclului Krebs. Din procesele de glicoliză anaerobă rezultă un câștig de 2 ATP, în timp ce din procesele care au loc la nivelul ciclului Krebs, apare un plus de

36 molecule de ATP. Importanța glicolizei constă în aceea că energia se eliberează de 2,5 ori mai repede comparativ cu oxidarea la nivelul ciclului Krebs. Totuși, în urma glicolizei se acumulează produși de catabolism (acid piruvic, lactic), care fac ca durata contracției să fie redusă (circa 1 minut). Din contră, oxidarea aerobă furnizează, pe de o parte, o cantitate mult mai mare de energie, iar pe de altă parte, poate folosi, alături de glucide, și alte substanțe metabolice, precum lipidele și proteinele, ceea ce permite ca mecanismul contracției musculare să poată funcționa timp de multe ore.

Reacțiile chimice din mușchiul în contracție se pot schematiza astfel:

1. $ATP \longrightarrow ADP + Pi +$ energie necesară contracției

   $PC \longrightarrow C + Pi +$ energie necesară resintezei ATP

   $PC + ADP \longrightarrow C + ATP$

---

2. Glucoza $\xrightarrow{\text{anaerob}}$ 2M acid lactic + energie pentru refacerea PC:

   $C + Pi \longrightarrow PC$

---

3. Acid lactic $\xrightarrow{\text{aerob}} CO_2 + H_2O +$ energie (36 ATP)

În concluzie, energia necesară contracției musculare este de natură chimică. Sursa energetică imediată constituie scindarea ATP-ului. Energia depozitată în PC nu intervine direct în contracție, ci pentru refacerea ATP-ului, iar refacerea PC, în vederea menținerii ciclului, se realizează pe seama energiei rezultată din glicoliză.

Dacă se înregistrează simultan lucrul mecanic efectuat de un mușchi *(A)* și cantitatea de O_2 consumat, în vederea calculării cantității de energie consumată *(Q)*, se poate afla randamentul energetic *(A/Q)*, care la mușchi este în jur de 20—25%. Acest randament este realizat la temperatura corpului printr-un proces chimiodinamic și nu termodinamic. Cu alte cuvinte, în mușchi, energia chimică se transformă direct, și nu prin intermediul căldurii, în contracție musculară.

4.1.5. TERMOGENEZA ÎN TIMPUL CICLULUI CONTRACȚIE-RELAXARE

Energia chimică din timpul contracției musculare se transformă în *energie calorică (Q)* și *lucru mecanic (W)*.

În repaus, mușchiul produce 0,0002 cal/g/minut, numită *căldură de repaus* (bazală).

Căldura produsă în timpul unei secuse musculare este de 0,0003 cal/g. țesut și ea apare ca: *1) căldură inițială* foarte rapidă, care începe înainte de scurtarea mușchiului și *2) căldura eliberată în timpul scurtării*. Dacă mușchiul efectuează un lucru mecanic, se eliberează o cantitate suplimentară de căldură proporțională cu lucrul efectuat.

Căldura de activare. Căldura inițială, eliberată în timpul unei secuse musculare, reprezintă căldura de activare. Ea este legată de dezvoltarea

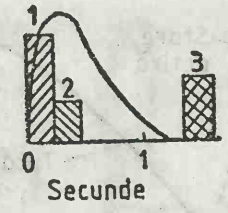


Fig. 39. Termogeneza din timpul secusei musculare:
1) căldura de activare; 2) căldura de scurtare; 3) căldura de restituție (după Evans).

stării active din mușchi. Această căldură provine din alte procese decât cele legate de ciclul punților transversale ale miozinei (mersul miozinei de-a lungul actinei). S-ar putea ca această formă de căldură să fie legată de eliberarea Ca^{2+} din *RS*, legarea Ca^{2+} de troponină, rearanjarea miofilamentelor, ca, de exemplu, mișcarea punților transversale în direcția inversă sensului în care acționează forța de tracțiune; sechestrarea Ca de către *RS* prin activarea pompelor de calciu, care se activează o dată cu creșterea concentrației Ca^{2+} din citosol. La producerea acestei fracțiuni calorice, pompele de Ca^{2+} contribuie cu circa 50%.

Căldura de contracție *(scurtare).* În timpul scurtării mușchiului se eliberează așa numita *căldură de scurtare.* Ea poate fi definită drept cantitatea de căldură, eliberată pe fiecare cm de scurtare. Originea ei nu este stabilită cu precizie. O parte din căldură s-ar putea datora ciclului punților transversale din perioada glisării, iar o altă parte rezultă, probabil, din reacțiile punților transversale, care nu sunt însoțite de scindarea ATP-ului.

Căldura de susținere. Căldura care este produsă pe durata contracției tetanice izometrice, se numește *căldura de susținere.* Ea provine, probabil, din însumarea căldurii de activare și a termogenezei din timpul interacțiunilor actinei cu miozina.

Căldura de refacere *(restituție).* În timpul refacerii mușchiului, se degajă o cantitate suplimentară de căldură, numită de refacere (fig. 39). Ea apare numai în prezența oxigenului, durează câteva zeci de minute, timp în care are loc metabolizarea aerobă a produșilor metabolismului anaerob rezultați în timpul contracției. Valoarea căldurii de activare și de scurtare nu depinde de prezența O_2, deci reacțiile chimice care însoțesc secusa musculară nu sunt aerobe. Valoarea căldurii de restituție este egală cu suma căldurii de activare, scurtare și lucrul mecanic efectuat.

4.1.6. STAREA ACTIVĂ A MUȘCHIULUI

Starea activă a mușchiului, care apare după o stimulare adecvată, începe o dată cu declanșarea *relaxării latenței.* Intensitatea stării active (I_{sa}) este definită ca tensiunea izometrică maximă, care poate fi dezvoltată de elementele contractile, independent de efectele elementelor elastice. În cazul unei secuse musculare, tensiunea se manifestă numai parțial, datorită efectului de tamponare a elementelor elastice în serie: proprietatea de arc elastic a componentelor elastice în serie *(CES)* ab-

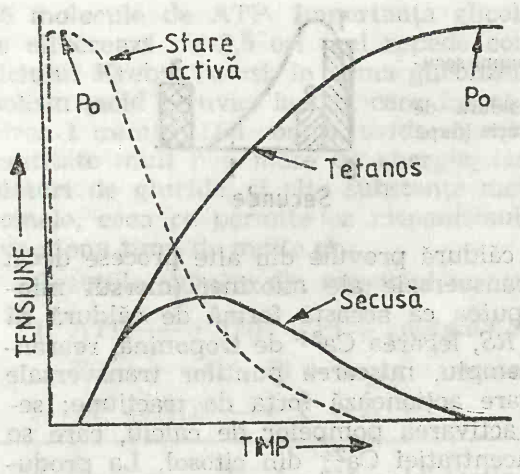


Fig. 40. Dezvoltarea în timp a tensiunii în cazul stării active, a secusei și a tetanosului în cazul stimulării aplicate, în același moment. *P* — tensiunea maximă care poate apărea în mușchi (după S t r u n g a r u).

soarbe inițial energia dezvoltată de declanșarea stării active în sarcomere.

I_{sa} poate fi determinată, la diferite intervale de la stimulare, prin măsurarea greutății maxime, care poate fi susținută de un mușchi după o ușoară întindere a mușchiului. Prin întinderea rapidă, care se aplică la scurt timp după începutul contracției musculare (la broască, după 20 ms de la excitare), se demonstrează că, de fapt, capacitatea de „apucare" (de dezvoltare a tensiunii) a elementelor contractile, a atins valoarea maximă. După aceasta, I_{sa} scade exponențial (fig. 40).

Observațiile obținute prin experimentele de întindere rapidă, au stat la baza formulării conceptului stării active de către Hill. Deoarece în aceste experimente de întindere rapidă, tensiunea maximă se observă aproape instantaneu după aplicarea stimulului, Hill consideră că în cazul secusei musculare, toate elementele contractile suferă o trecere bruscă din starea de repaus complet, în stare de activitate completă, care se menține un timp variabil, după care scade înainte de a se obține tensiunea maximă a contracției.

Tehnicile actuale care permit înregistrarea continuă a variațiilor tensiunii din mușchi au arătat că: *1)* intensitatea maximă a stării active nu apare brusc; *2)* după obținerea intensității maxime, starea activă scade imediat; *3)* intensitatea stării active depinde de lungimea inițială a mușchiului avută înainte de începerea stimulării și *4)* condițiile care măresc tensiunea contractilă, afectează vârful sau durata stării active.

Modul de desfășurare a stării active poate fi înțeles pe baza disponibilității Ca^{2+} pentru troponină. În prezent, s-a stabilit că: *a)* concentrația Ca^{2+} din citosol este maximă atunci când starea activă devine maximă; *b)* ionii de Ca^{2+} sunt rapid sechestrați prin intervenția pompei de calciu de pe *RS*, activată de calciu, ceea ce determină scăderea stării active; *c)* eliberarea Ca^{2+} din *RS* depinde de lungimea inițială a mușchiului și *d)* factorii care afectează cantitatea și durata disponibilității Ca^{2+} afectează intensitatea și durata stării active.

4.1.7. ELASTICITATEA MUSCULARĂ

Mușchiul poate fi reprezentat ca fiind constituit dintr-o parte contractilă dispusă atât în paralel, cât și în serie, cu componentele elastice (fig. 41.).

Baza structurală a elasticității musculare este dată de: *1)* elasticitatea punților transversale (articulațiile segmentelor S_2), care contri-

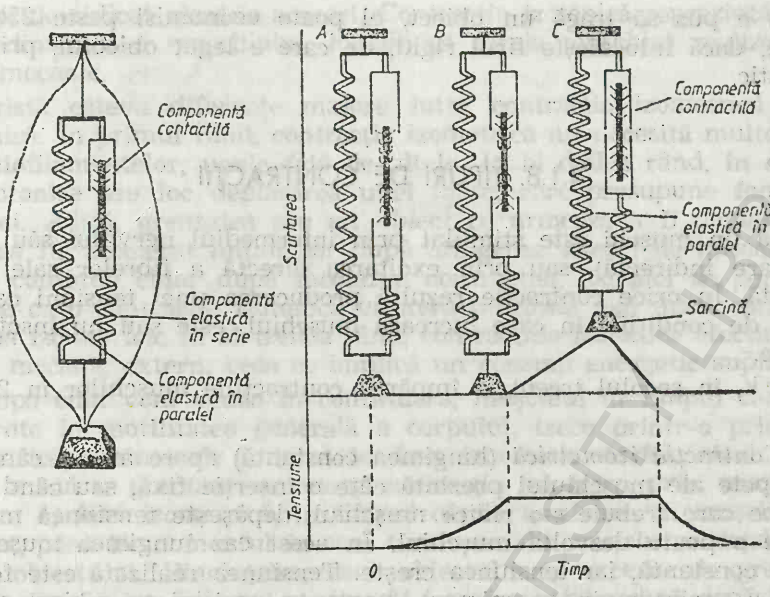


Fig. 41. Elementele elastice ale mușchiului:

în stânga, mușchiul reprezentat ca un component contractil, în serie și în paralel cu elementele elastice; *în dreapta*, activitatea materialului contractil și modificările componentelor elastice în timpul contracției (*A*): greutatea rămâne pe suport; alunecarea filamentelor începe să exercite o întindere a elementelor elastice în serie. Creșterea tensiunii, o dată cu întinderea progesivă a elementelor elastice în serie (*B*); până la acest punct contracția este izometrică. Când tensiunea egalează greutatea sarcinii (*C*), sarcina este ridicată și contracția devine izotonică. De remarcat creșterea progresivă a întrepătrunderii miofilamentelor și a numărului de punți transversale active pe parcursul contracției (după E c k e r t).

buie în cel mai mare grad la elasticitatea musculară; *2)* materialul discurilor Z ale sarcomerelor; *3)* țesutul conjunctiv, care leagă mușchiul de tendon; *4)* elasticitatea locurilor de fixare ale mușchilor de oase sau la aparatul de înregistrat contracția; *5)* sistemul de tuburi longitudinale ale *RS; 6)* sarcolema fibrei musculare. Primele 4 elemente formează așa-numita *componentă elastică în serie (CES)*, iar ultimele două formează *componenta elastică în paralel (CEP)*. Cum spuneam la început, modelul mecanic al mușchiului este reprezentat sub forma unui sistem format din 3 componente: componenta contractilă, *CES* și *CEP*.

Pentru activitatea contractilă prezintă o deosebită importanță *CES*. Când se scurtează componenta contractilă, se exercită o acțiune de întindere a *CES*, iar tensiunea dezvoltată este transmisă sarcinii externe (fig. 41, *A, B*). La începutul contracției se realizează o scurtare numai a materialului contractil, nedecelabilă la exterior. Când tensiunea dezvoltată astfel în *CES*, devine egală cu greutatea sarcinii, mușchiul începe să se scurteze și să ridice sarcina (fig. 41, *C*). În figura 41, *B* contracția este izometrică, iar în *C* devine izotonică.

Elasticitatea și tonusul elastic prezintă o mare importanță pentru funcționarea mușchilor: micșorează inerția inițială a mișcărilor; împiedică ruperea mușchilor în timpul contracțiilor bruște și puternice; ameliorează randamentul muscular. M a r e y a arătat experimental că dacă

un om e pus să tragă un obiect, el poate economisi peste 25% din energie, dacă înlocuiește firul rigid, de care e legat obiectul, printr-un fir elastic.

4.1.8. TIPURI DE CONTRACȚII

Dacă un mușchi este stimulat prin intermediul nervului său motor (stimulare indirectă), sau prin excitarea directă a fibrelor sale, el se contractă. În orice contracție rezultă producerea unei tensiuni care, în funcție de condițiile în care lucrează mușchiul, este sau nu însoțită de scurtare.

F i c k, în secolul trecut, a împărțit contracțiile mușchilor în 2 categorii:

1) Contracția izometrică (lungimea constantă) apare atunci când ambele capete ale mușchiului prezintă câte o inserție fixă, sau când greutatea, pe care trebuie s-o ridice mușchiul, depășește tensiunea maximă pe care o poate dezvolta mușchiul. În acest caz lungimea mușchiului rămâne constantă, iar tensiunea crește. Tensiunea realizată este folosită pentru a preîntâmpina o mișcare, pentru a sprijini un obiect etc. În felul acesta mușchiul, prin tensiune, se opune unei forțe externe. Travaliul de carte îl realizează mușchiul, este un *travaliu static*. În acest mod lucrează, de exemplu, mușchii posturali (antigravitaționali), sau mușchii maseteri în timpul masticației, când mandibula este alipită de maxilar.

2) Contracția izotonică (tonusul constant) în care mușchiul realizează scurtarea sub tensiune constantă. După cum se observă în figura 42, în contracția izotonică mușchiul la un capăt are punctul de inserție fix, iar la capătul opus este atașată o greutate. În timpul contracției mușchiul se scurtează fără a se modifica tensiunea, deoarece greutatea

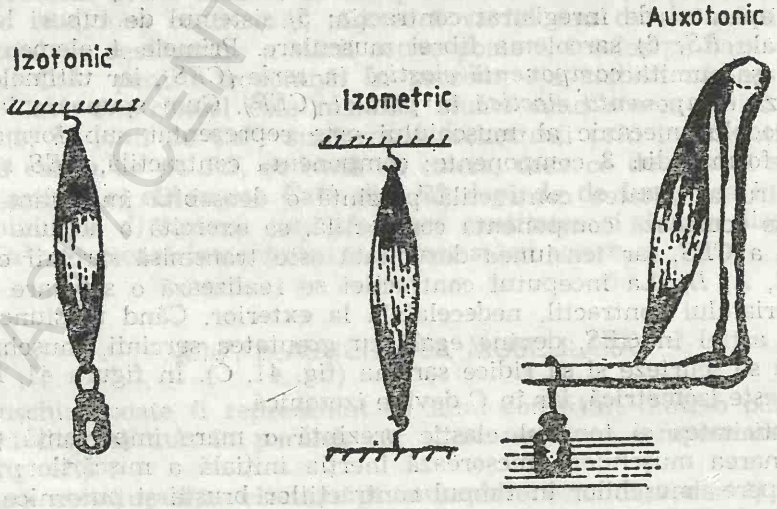


Fig. 42. Tipuri de contracții musculare.

sarcinii de ridicat rămâne aceeași. Contracția izotonică reprezintă activitatea dinamică a mușchiului, în timpul căreia mușchiul realizează un lucru mecanic.

Există câteva diferențe majore între contracția izometrică și cea izotonică. În primul rând, contracția izometrică nu necesită multe glisări ale miofilamentelor, unele față de altele. În al doilea rând, în contracții izotonice are loc deplasarea unei mase, care presupune fenomenul inerției. Adică, greutatea sau alt obiect ce urmează a fi deplasat, trebuie să fie accelerat inițial, iar după atingerea vitezei de mișcare, mișcarea continuă chiar după încetarea contracției. De aici se poate ușor deduce că o contracție izotonică va avea o durată mai mare comparativ cu una izometrică. În al treilea rând, contracțiile izotonice efectuează un lucru mecanic extern, ceea ce implică un consum energetic suplimentar.

După cum vom vedea în continuare, mușchiul în timpul contracției integrate în motilitatea generală a corpului, trece printr-o primă fază izometrică, înainte de a intra în faza izotonică. Astfel, când ridicăm cu o mână o greutate oarecare, contracția va trece prin următoarele 3 faze: *1) faza izometrică,* în timpul căreia tensiunea în mușchi crește treptat, până în momentul în care tensiunea din mușchi va depăși greutatea obiectului. Bineînțeles, dacă obiectul este excesiv de greu, contracția va rămâne la acest stadiu; *2) faza izotonică:* odată depășită forța oponentă, mușchiul începe să se scurteze, să realizeze lucru mecanic; *3) faza auxotonică:* datorită modificării dispoziției pârghiilor osoase, respectiv, modificarea brațelor forței și a rezistenței, opoziția la scurtarea mușchiului se modifică și ea. În felul acesta avem scurtare sub tensiune variabilă, adică contracție auxotonică.

4.1.8.1. SECUSA MUSCULARĂ

Când mușchiul este excitat o singură dată el răspunde printr-o contracție unică, contracție elementară sau *secusă musculară.* În forma de contracție izotonică ea ne apare înregistrată ca o scurtare tranzitorie a mușchiului, iar în condițiile de înregistrare izometrică ne apare sub forma unei creșteri tranzitorii a tensiunii.

Analiza secusei, înregistrată grafic paralel cu înregistrarea momentului aplicării stimulului, a biopotențialului și a timpului, indică 3 perioade esențiale ale secusei: *perioada latentă, contracția* și *relaxarea* (fig. 43).

Perioada latentă. Este perioada de timp care se scurge din momentul aplicării excitantului și începutul contracției. La mamifere, durează circa 2—4 m/s, fiind determinată de timpul necesar apariției potențialului de acțiune, propagării lui de-a lungul sarcolemei și a sistemului *T,* eliberării ionilor de Ca^{2+}, inclusiv formării complexelor actomiozinice, apariției stării active și întinderii elementelor elastice în serie. În perioada latentă, mușchiul se relaxează ușor *(relaxarea latenței),* care se poate observa când mușchiul a fost întins în prealabil. Relaxarea se pare a fi datorată diminuării tensiunii *RS,* cauzată de modificarea permeabilității membranei sale, care precede eliberarea ionilor de Ca^{2+}.

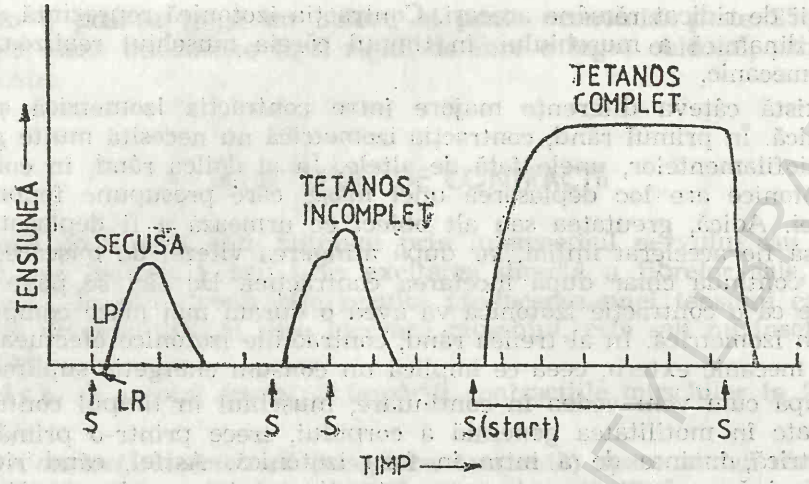


Fig. 43. Secusa, tetanos complet și incomplet; *LP*—perioada latentă; *LR*—relaxarea latenței; *S* — excitantul (după West).

Perioada de contracție. Durează de la începutul liniei ascendente, înregistrată grafic și până la punctul maxim al acesteia.

Perioada de relaxare. Durează, de regulă, mai mult comparativ cu scurtarea. Durata secusei depinde de temperatură și de starea fiziologică a mușchiului.

4.1.8.2. CONTRACȚIILE TETANICE

Contracția mușchilor în organism are loc sub influența impulsurilor nervoase, care pleacă din SNC în mod ritmic. În acest caz, intervalul dintre excitanții succesivi este mai mic comparativ cu durata secusei musculare. Impulsul următor ajunge la nivelul mușchiului în momentul în care acesta se găsește în contracție, determinând o prelungire a contracției. Ca urmare, are loc sumarea contracțiilor musculare, care se exteriorizează printr-o contracție puternică și de lungă durată, denumită contracție tetanică.

Contracțiile tetanice pot fi *incomplete,* când sunt determinate de excitanții succesiv, ce cad în faza de relaxare a mușchiului și contracții tetanice *complete,* care se obțin experimental când excitanții următori cad în faza de contracție a mușchiului.

Frecvența cea mai mică a excitanților la care apare tetanizarea se numește *frecvența critică.* Scăderea temperaturii, oboseala musculară, reduc frecvența critică prin prelungirea fazei de contracție a mușchiului.

Posibilitatea contracției mușchilor sub formă de contracții tetanice rezultă din durata redusă a fazei refractare absolute și relative.

Contracțiile tetanice se deosebesc de secuse prin aceea că la aceeași stare funcțională a mușchiului și la aceeași intensitate a excitantului, amplitudinea contracției este mai mare. În contracția tetanică maximă

tensiunea dezvoltată de mușchi este de 2—5 ori superioară celei din cursul unei secuse. Cauza ar putea fi următoarea: în cazul secusei, tensiunea atinge valoarea maximă în perioada când *starea activă* a mușchiului a început să diminueze (v. fig. 40). În cazul secusei, starea activă încetează rapid datorită sechestrării Ca^{2+} de către *RS*, imediat după eliberarea sa. Ca urmare, starea activă începe să se reducă înainte ca filamentele să fi avut timp să gliseze suficient, pentru a întinde componenta elastică în serie până la tensiunea maximă. Din această cauză, în cazul secusei, tensiunea pe care o poate genera sistemul contractil, nu se poate exterioriza la valoarea maximă. Dacă potențialul de acțiune e urmat de un al doilea potențial, înainte ca *RS* să fi sechestrat ionii de Ca^{2+}, concentrația Ca^{2+} în citosol rămâne ridicată și starea activă se prelungește. Pe fondul unei stări active prelungite, tensiunea izometrică continuă să crească în timp, până când tensiunea produsă prin scurtarea internă a componentelor contractile atinge valoarea maximă a punților, după care nu se mai pot desfășura scurtări ulterioare ale componentelor contractile. În acest moment în mușchi se dezvoltă tensiunea tetanică completă. Tetanosul înseamnă, deci, prelungirea stării active prin potențiale de acțiune repetate. În funcție de frecvența potențialelor de acțiune se realizează diferite tensiuni tetanice până la valoarea maximă.

Relația dintre elongația inițială și forța contracției. În timpul contracției, filamentele de actină sunt trase printre filamentele de miozină. Totuși, măsura în care acest proces dezvoltă tensiune la nivelul tendonului și gradul de scurtare, depinde de condițiile în care se desfășoară contracția musculară. Cea mai mare influență asupra contracției, o exercită lungimea pe care o are fibra musculară la startul contracției, deci, gradul de întindere al mușchiului.

Când mușchiul este întins are loc alungirea sarcomerelor, prin alungirea benzilor *I*, lungimea benzilor *A* rămânând constantă. Alături de elongarea elementelor contractile, sunt întinse și componentele elastice. Întinderea lor este foarte importantă pentru dinamica contracției.

Relația dintre forța de contracție și gradul de întindere a fibrei musculare, poate fi explicată în bună parte prin aranjarea miofilamentelor în sarcomere (fig. 44). În figura 44 este indicată forța dezvoltată de un mușchi în contracția izometrică în funcție de lungimea sarcomerului. La întinderea maximă a sarcomerului (partea dreaptă a figurii) miofilamentele nu se suprapun, nu se pot forma complexe actomiozinice între ele și, ca urmare, nu se poate dezvolta tensiunea contractilă. Imprimând mușchiului o întindere mai redusă, crește suprapunerea miofilamentelor și, ca urmare, crește și forța contractilă dezvoltată. Forța contractilă optimă se obține atunci când punțile pot fi formate pe întreaga lungime a filamentului de miozină (lungimea sarcomerului de 2—2,2 μm).

La lungimi ale mușchiului mai mici decât lungimea de repaus (partea stângă din fig. 44), forța de contracție scade rapid, deoarece filamentele de actină întrepătrund în așa măsură printre cele de miozină, încât la un moment dat se suprapun cu filamentele de actină de partea opusă, ceea ce face ca numărul zonelor active de pe filamentul de actină, care pot interacționa cu miozina, să scadă. Deci, relația dintre forța contractilă și gradul de întindere al mușchiului, poate fi expli-

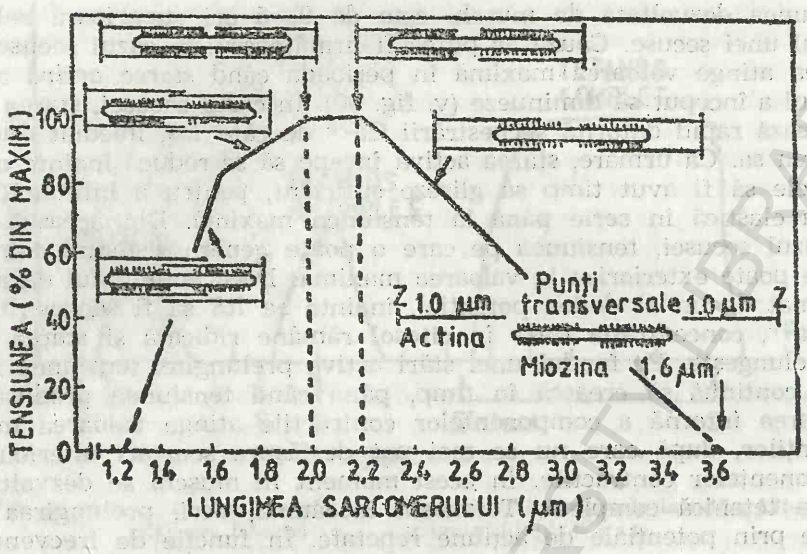


Fig. 44. Relația dintre lungimea mușchiului și tensiunea dezvoltată. Deasupra curbei tensiunii este indicată lungimea sarcomerului și gradul suprapunerii miofilamentelor de actină cu cele de miozină. Tensiunea maximă se obține la lungimea de 2—2,2 μm (după West).

cată cantitativ prin numărul punctelor active de pe actină, ce interacționează cu miozina.

Mult timp relația dintre tensiunea dezvoltată și lungimea inițială a mușchiului, a fost explicată numai pe baza interacțiunii actinei cu miozina. Cercetările recente arată că în acest proces un rol dominant revine ionilor de Ca^{2+} a căror eliberare din *RS* este, de asemenea, dependentă de lungimea mușchiului.

4.1.8.3. CONTRACTURA. RIGIDITATEA MUSCULARĂ

Contractura. Pe lângă formele de contracție descrise, există mecanisme de scurtare a mușchiului, provocate de o depolarizare durabilă a membranei, care nu se propagă și care este stabilă și de lungă durată. Contracția în acest caz este lentă și de durată, fiind denumită, în cazul când este reversibilă *contractură*, iar atunci când este ireversibilă — *rigiditate musculară*.

Agenții care determină creșterea de durată a concentrației Ca^{2+} din citosol (prin intensificarea eliberării sau inhibarea sechestrării lui de către *RS*), pot induce o stare de contracție prelungită (contractură) în absența potențialelor de acțiune. Dacă membrana fibrei musculare este depolarizată prin concentrația mărită a K^+ extracelular, apare contractura, deoarece depolarizarea declanșează eliberarea Ca^{2+}, creșterea conductanței pentru Ca^{2+} și inhibarea sechestrării lui. Acizii (*pH* 2—3), bazele (*p*H 10—11), variații extreme de temperatură, soluții hipotonice, catodul unui curent continuu, produc contractură prin depolarizare.

În clinică sunt cunoscute unele afecțiuni („deficiența fosforilazei" a

lui McArdle), caracterizate prin incapacitatea mușchiului de a se relaxa în urma unui efort intens. Cauza bolii este determinată de incapacitatea mușchiului de a folosi glucoza în vederea sintezei ATP-ului, necesar aprovizionării pompelor de Ca^{2+}, care acumulează ionii în *RS* și, de asemenea, în disocierea complexului actomiozinic necesar relaxării.

Contractura mușchiului obosit se studiază pe mușchiul izolat, excitat direct în mod ritmic. După instalarea oboselii, relaxarea durează tot mai mult timp, pentru ca în cele din urmă să se transforme într-o contracție durabilă, de amplitudine variabilă, care se datorează unui deficit de repolarizare a membranei, creșterii Ca^{2+} în zona aparatului contractil și acumulării ionilor de H^+ (acid lactic, piruvic etc.).

Rigiditatea. Se caracterizează prin pierderea extensibilității normale. Este ireversibilă, fiind produsă de scăderea concentrației ATP-ului. Dacă rezervele de ATP se consumă printr-un efort fizic premergător morții, apare brusc rigiditatea cadaverică.

4.1.8.4. TONUSUL MUSCULAR

Prin t o n u s se înțelege starea de ușoară contracție a mușchiului, aflat în repaus. El se datorează excitării cu frecvență relativ joasă (5 Hz) a unui număr redus de unități motorii, care se înlocuiesc reciproc. Toți mușchii din corp posedă un tonus. El este menținut de sistemul somatomotor. Semnalele, care excită motoneuronii, sosesc atât de la etajele nervoase superioare (v. *Rigiditatea de decerebrare),* cât și de la nivelul fusurilor musculare. De aceea, secționarea și a rădăcinilor posterioare, prin care se blochează conducerea impulsurilor de la fusurile neuromusculare, poate determina *atonia musculară.* Chiar într-un membru relaxat, nervul motor este activat cu o frecvență joasă, contribuind la menținerea unui anume grad de tonus muscular. Distrugerea motoneuronilor alfa din coarnele anterioare ale măduvei spinării, produce paralizie flască, ca urmare a pierderii tonusului muscular. În somn, tonusul scade și dispare complet la moarte.

Tonusul muscular este implicat, în primul rând, în menținerea posturii. Chiar în momentul când suntem complet relaxați, membrele noastre, de exemplu, nu sunt complet pasive, ci determină o anumită atitudine. Postura pe care o adoptă organismul este determinată de gradul tonusului diferitelor grupe musculare.

Tonusul muscular joacă, de asemenea, un rol important în termoreglare. Modificând tonusul muscular organismul poate modifica intensitatea termogenezei.

4.1.9. TRAVALIUL MUSCULAR

Sub raport fiziologic, mușchiul efectuează un travaliu atât în cazul în care forța musculară este superioară forței externe, cât și în cazul în care această forță este egală sau inferioară forței externe. În cazurile indicate el efectuează:

— *lucru dinamic activ* pozitiv sau motor, când se scurtează;

— *lucru static*, în cazul contracțiilor izometrice;
— *lucru dinamic rezistent* sau negativ, în contracția cu alungire.

Lucru dinamic al mușchiului poate fi măsurat cu ajutorul ergografului Mosso, a bicicletei ergometrice sau cu ergometrele de mână.

Dacă primii cercetători au apreciat capacitatea de lucru dinamic după lucrul mecanic maximal efectuat de mușchi, estimarea adecvată a capacității mușchiului de a realiza un lucru mecanic se face prin stabilirea puterii de vârf și a puterii sale critice.

Puterea de vârf. Se măsoară printr-o contracție dinamică maximală, cu viteza optimă pentru subiectul dat, în cursul căreia trebuie tetanizate toate fibrele. Ea se obține la o frecvență de excitare de circa 50 Hz.

Puterea critică a mușchiului. Se stabilește prin tatonare, efectuând o serie de probe dinamice față de încărcături variabile. Puterea de lucru cea mai ridicată, care poate fi menținută timp de mai multe ore, exprimă puterea critică. Ea depinde de încărcătura mușchiului, de amplitudinea contracției și de frecvența mișcărilor. Puterea critică a unui mușchi reprezintă mai puțin de 1/10 din valoarea puterii de vârf. Mușchiul diafragm, care nu obosește niciodată, funcționează sub limita puterii critice.

Un alergător care efectuează un efort muscular maximal consumă anaerob din depozitele de compuși macroergici energia necesară pentru efectuarea primilor 30—40 m. Pe seama glicolizei anaerobe se menține capacitatea de efort pentru încă 20—30 s, iar O_2 legat de hemoglobină și mioglobină acoperă o activitate maximală de încă 10—30 s. Deci, rezervele musculare locale, în lipsa oricărui alt aport circulator, pot acoperi energetic o activitate musculară rapidă maximală timp de 30—60 s. În acest interval de timp se acumulează cataboliți în sângele ce pleacă de la mușchi, care prin mecanisme locale și pe cale reflexă intensifică circulația și respirația, ceea ce duce la mărirea aportului de O_2. Astfel, consumul de O_2, care în repaus este de 250 ml/minut, crește de 15 ori. La încetarea unui asemenea efort maximal, apare *datoria de oxigen*. Ea reprezintă plusul de O_2 consumat după încetarea lucrului mecanic, până se ajunge la valoarea de repaus. Durează o perioadă îndelungată (10—16 minute), scăzând progresiv. O_2 reținut în această perioadă, este utilizat pentru metabolizarea cataboliților anaerobi, rezultați din travaliul muscular și pentru refacerea rezervelor de compuși macroergici.

4.1.10. OBOSEALA MUSCULARĂ

Oboseala se definește ca diminuarea activității unui sistem viu, în cazul dat al mușchiului, reversibilă prin repaus. Ea apare în cazul în care mușchiul lucrează la un nivel superior regimului critic de activitate. Fenomenul se manifestă prin diminuarea progresivă a forței maximale de contracție *(mecanic)*, prin scăderea amplitudinii *EMG (electric)*, prin difuzia contracției și la alte grupe musculare, mai ales la mușchii feței, diminuarea preciziei mișcărilor și prin tremurături *(nervos)*, scăderea randamentului *(energetic)*. În cazul secuselor musculare succesive, înregistrate experimental, se observă o creștere a perioadei latente,

scăderea amplitudinii contracției, mărirea duratei secusei, îndeosebi pe seama alungirii relaxării, în cele din urmă putând apărea contractura.

În privința mecanismului apariției oboselii musculare în contracțiile voluntare, nu există o concepție unanim admisă. Există numeroase dovezi, care pledează în favoarea mecanismului periferic al oboselii: acumularea produșilor de catabolism, în special, acidul lactic, epuizarea materialului energetic și deficitul de O_2. În contracțiile voluntare se pare că oboseala cuprinde inițial celula nervoasă, sinapsa neuromusculară și, în final, sistemul contractil. Nervul se consideră practic infatigabil.

Remediul împotriva oboselii, constituie repausul. Mare importanță prezintă modul cum se face odihna. După cum a arătat Secenov, dacă în timpul repausului se execută un travaliu moderat cu celelalte grupe musculare — *repaus activ*, atunci refacerea musculară se realizează mult mai repede. Fenomenul se explică prin inervația reciprocă a mușchilor antagoniști: prin intrarea în activitate a unor grupe musculare are loc inhibarea motoneuronilor, ce comandă alte grupe musculare. În timpul inhibiției, care este un proces activ, se intensifică potențialul de lucru al celulelor nervoase.

4.1.11. UNITATEA MOTORIE. ELECTROMIOGRAFIA

Numărul fibrelor nervoase motorii ce inervează un mușchi este inferior numărului fibrelor musculare. La nivelul mușchiului fibra nervoasă se ramifică și inervează un număr variabil de fibre musculare (în medie, circa 150 fibre). Totalitatea fibrelor musculare inervate de aceeași fibră motorie formează o *unitate motorie*. Fibrele musculare din cadrul aceleiași unități motorii prezintă aceeași excitabilitate, deci se vor contracta.

Mărimea unității motorii diferă (fig. 45). În general, mușchii care controlează mișcări fine și ajustate, cum sunt mușchii globului ocular, laringelui, faringelui, au un număr redus de fibre musculare în cadrul unităților motorii (2—10 fibre). Din contră, la mușchiul gastrocnemian de la om, care execută mișcări grosiere, unitatea motorie conține în jur de 2 000 fibre musculare.

Printre fibrele musculare ale unei unități motorii, pot fi răspândite și fibre musculare ale altor unități motorii. Toate acestea vor influența caracterul activității electrice, înregistrate de pe o zonă musculară.

Impulsurile excitatorii ale unităților motorii pot fi înregistrate cu ajutorul electromiografelor, graficul purtând numele de *electromiogramă (EMG)*. *EMG* reprezintă înregistrarea extracelulară a potențialului muscular. Electrozii de derivare sunt plasați pe piele deasupra mușchiului în activitate *(electromiograma globală)*, sau sunt introduși în interiorul mușchiului *(electromiograma elementară)*. În figura 46 este reprezentată *EMG* în funcție de gradul contracției musculare. Mușchiul în repaus nu prezintă activitate electrică. Într-o contracție voluntară slabă apar potențialele de acțiune ale unei singure unități motorii. Traseul respectiv se numește *traseu simplu*. Amplitudinea potențialului unității motorii este de 300—500 μV, iar durata de 14—16 ms, fiind mai mare în cazul în care unitatea motorie este formată din multe fibre, deoarece contracția fibrelor unității motorii nu se produce în același timp. Forma poten-

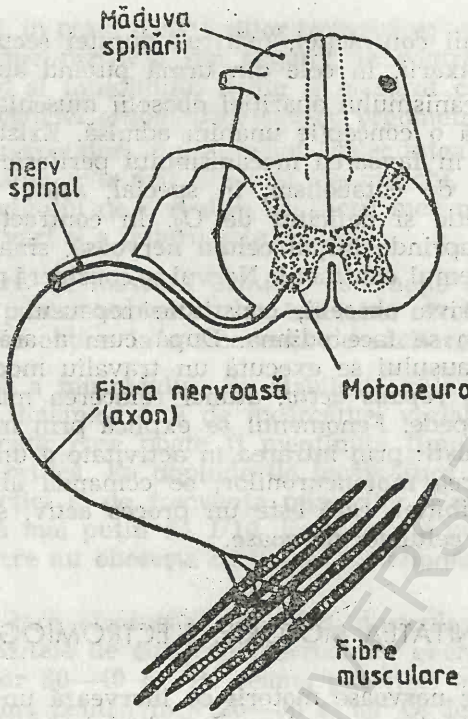


Fig. 45. Unitatea motorie.

țialelor este di- și polifazică, iar frecvența este de 4—12 Hz. Forma potențialului depinde de mărimea unității motorii, forma electrodului, distanța electrodului de unitatea motorie.

Pe măsură ce mușchiul se contractă mai puternic, pe *EMG* crește frecvența biopotențialelor unității motorii în activitate, dar și apariția altor potențiale de acțiune mai puțin ample, din cauză că provin de la unități situate mai la distanță de vârful electrodului. În contracția izometrică de intensitate medie se înregistrează descărcări cu frecvență

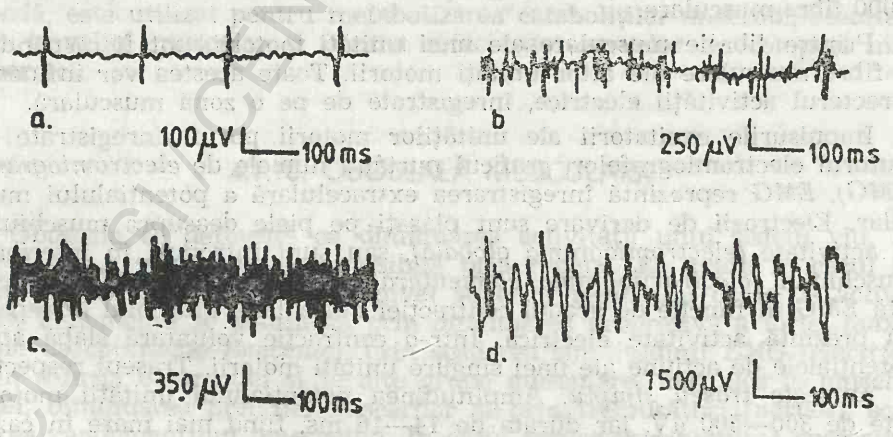


Fig. 46. EMG elementară: *a* — traseu simplu; *b* — traseu intermediar; *c* — traseu de interferență; *d* — ritm Piper (după A s g i a n).

de 20—30 Hz — *traseu intermediar* —, iar contracția maximă produce descărcări cu frecvență de 20—50 Hz, ceea ce caracterizează *traseul de interferență.*

Electromiografia se utilizează în clinică pentru diagnosticarea afecțiunilor neuro-musculare.

4.2. PARTICULARITĂȚILE FUNCȚIONALE ALE MUȘCHILOR NETEZI

Tipuri de mușchi netezi (MN). În linii mari, musculatura netedă poate fi divizată în 2 tipuri majore: *mușchiul neted multiunitar* și *mușchiul neted visceral* (v. fig. 30).

MN multiunitar. Acest tip de mușchi este format din fibre musculare netede, care lucrează independent una de alta. Controlul lor este exercitat, de regulă, pe cale nervoasă, deși, de obicei, ele nu generează potențiale de acțiune. De asemenea, foarte rar manifestă contracții spontane. Ca exemple de MN multiunitar pot servi mușchii ciliari, mușchii irisului, ai membranei nictitante, mușchiul piloerector și musculatura netedă a multor vase sangvine mari.

MN visceral. Este format, de regulă, din fascicule musculare, nu fibre izolate, iar membranele celulelor vecine formează joncțiuni laxe („gap"), prin care ionii pot trece cu ușurință dintr-o celulă în alta. În acest mod, fibrele formează un *sincițiu funcțional,* care, de regulă, se contractă simultan pe zone mari. Din această cauză MN visceral poate fi denumit *MN unitar.* Acest tip de mușchi se găsește în tunicile intestinului, ale canalelor biliare, ureterelor, uterului etc.

Potențialele de acțiune dintr-o zonă excitată sunt conduse la fibrele vecine prin *conducere electrică.* Cu alte cuvinte, potențialul de acțiune, generat într-o zonă musculară, excită electric fibrele adiacente, fără a secreta un mediator chimic, curentul electric deplasându-se prin joncțiuni laxe, de la o celulă la alta, ca și cum între fibrele musculare vecine n-ar exista membre celulare.

Procesul contractil în MN. MN conțin filamente de actină și miozină, având caracteristicile chimice apropiate, dar nu chiar identice cu ale fibrelor similare de la mușchii striați. Ele conțin și *tropomiozină* dar, probabil, nu conțin *troponină.*

Ca și la mușchii striați, procesul contractil este activat de ioni de Ca^{2+}, iar ATP-ul este scindat în ADP cu eliberare de energie necesară contracției. Totuși, există diferențe majore în privința organizării fibrelor musculare netede, a cuplării excitației cu contracția, controlul procesului contractil prin Ca^{2+}; durata contracției, cantitatea de energie necesară contracției.

4.2.1. BAZELE FIZIOLOGICE ALE CONTRACȚIEI MUSCULATURII NETEDE

MN nu prezintă o organizare a filamentelor de actină și miozină în sarcomere. Rolul membranelor Z este îndeplinit de așa-numiții *corpusculi denși* (fig. 47), de care se atașează filamentele de actină. Unii cor-

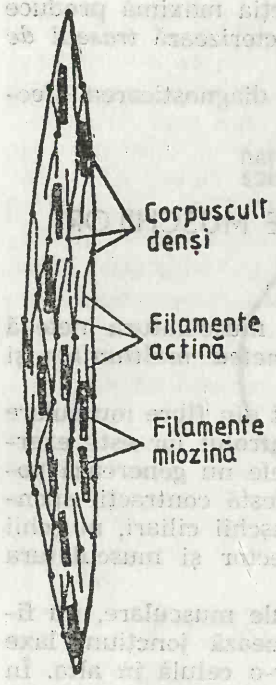


Fig. 47. Aranjamentul miofilamentelor în mușchii netezi.

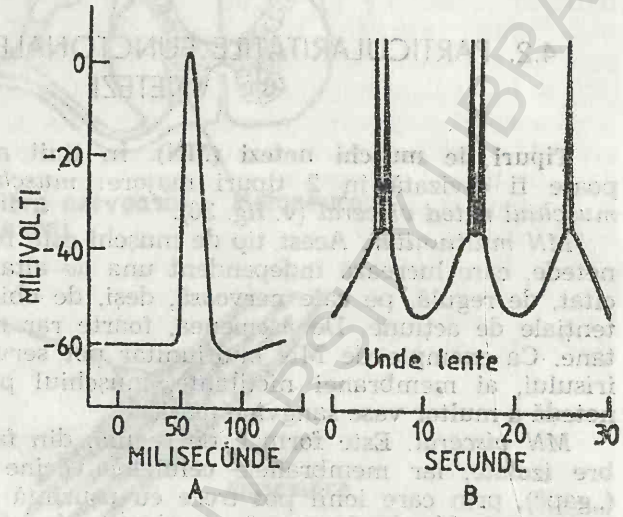


Fig. 48. *A* — spike potențial; *B*—o serie de potențiale de acțiune cauzate de unde electrice lente (după G u y t o n).

pusculi sunt atrași de membrana celulei, iar alții sunt răspândiți în corpul celulei și menținuți în poziție prin legăturile realizate de proteinele structurale, care leagă corpusculii între ei. Printre fibrele de actină există un număr de fibre de miozină. Numărul lor este de 12—15 ori mai redus comparativ cu cele de actină. Cu toate că numărul filamentelor de miozină este redus, prin cuplarea cu actina se poate dezvolta o tensiune aproximativ egală cu tensiunea dezvoltată de mușchii striați (circa 3 Kg/cm^2 grosime).

Durata mare a contracției și relaxării. Perioada latentă este de circa 50—100 ms, iar contracția și relaxarea, circa 1—3 s. Totuși, există MN cu contracții foarte rapide (0,2 s), după cum există și MN cu contracții foarte lente (30 s). În timpul contracției musculare, care se desfășoară prin mecanismul „mersului de-a lungul", descris la mușchii striați, frecvența apariției forțelor de tracțiune este de 1/10—1/100 comparativ cu mușchii striați. Se pare că această activitate lentă rezultă din activitatea ATP-azică redusă a miozinei.

Necesarul energetic al contracțiilor susținute. Măsurătorile au arătat că, pentru dezvoltarea unei tensiuni egale cu cea dezvoltată de mușchii striați, este necesară doar 1/12—1/25 din energia necesară mușchilor striați. Aceasta se datorează, probabil, activității ATP-azice reduse a capului miozinei și numărului mic de miofilamente de miozină. Economia de energie este deosebit de importantă pentru funcționarea globală

a organismului, având în vedere contracțiile tonice aproape continue ale unor organe ca intestinul, vezica urinară, vezica biliară și alte viscere.

Potențialul de membrană. Valorile potențialului de membrană diferă de la un mușchi la altul și în funcție de condițiile în care se află mușchiul respectiv. În general, aceste valori sunt cuprinse între —40 —60 mV.

La MN multiunitar, potențialul de acțiune, probabil, nu apare. La MN visceral există două forme de potențiale de acțiune: *1) sub formă de platou* și *2) spike potențial*. Ele pot apărea ca urmare a excitării electrice, prin hormoni, mediatori chimici sau ca urmare a generării spontane. Potențialele sub formă de platou (v. fig. 8) apar, de regulă, în ureter, uter și unele vase sangvine. Ele pot fi responsabile de prelungirea duratei de contracție, care se observă în unele fibre musculare.

Undele lente de potențial. Unele fibre musculare netede sunt autoexcitabile, în sensul că potențialele de acțiune apar fără un stimul extrinsec. Apariția lor este legată, de regulă, de activitatea ritmică a potențialului de membrană, sub forma unor unde lente (fig. 48). Undele lente ca atare nu reprezintă potențiale de acțiune. Cauza lor este necunoscută. După unii autori, ele ar apărea ca urmare a creșterii sau diminuării pompării ionilor de Na^+ din interiorul celulei: potențialul devine pronunțat negativ când efluxul Na^+ este accentuat, și invers. După alți autori, aceste unde ar fi determinate de modificarea ritmică a conductanței canalelor ionice.

Importanța undelor lente constă în aceea că pot genera potențiale de acțiune. Undele lente nu produc contracții musculare, ci produc potențiale de acțiune, care la rândul lor induc contracția mușchilor. Din această cauză, undele lente se numesc *unde pacemaker* (în traducere, care imprimă ritmul). De exemplu, activitatea ritmică a contracțiilor intestinului este controlată prin aceste unde lente.

Excitarea musculaturii netede prin întindere. Întinderea MN viscerali determină generarea potențialelor de acțiune urmată de contracție. Apariția potențialelor de acțiune reprezintă o rezultantă a undelor lente, combinate cu scăderea diferenței de potențial, produsă de întindere. Acest mod de comportare prezintă o deosebită importanță în funcționarea MN viscerali, permițând organelor cavitare, care au fost întinse de către conținutul lor, de a se contracta și a rezista la tracțiune. De exemplu, distensia intestinului prin conținutul intestinal, generează o undă peristaltică, care împinge conținutul din zona tensionată.

Depolarizarea MN multiunitari. MN multiunitari se contractă, de regulă, prin stimuli nervoși. Terminația nervoasă secretă acetilcolină sau noradrenalină, care determină depolarizarea membranei, urmată de contracția musculară. Totuși, de regulă, nu apar potențiale de acțiune. Cauza acestui fenomen constă în aceea că fibra musculară netedă este prea mică pentru a putea genera potențiale de acțiune. Pentru a apărea potențialul de acțiune autopropagabil, trebuie să se depolarizeze simultan circa 30—40 fibre musculare. Totuși depolarizarea locală, care apare în urma secreției mediatorului, se propagă electrotonic de-a lungul întregii fibre musculare și determină contracția.

Cuplarea excitației cu contracție. Rolul ionilor de Ca^{2+}. Ca și la mușchii striați, la MN activarea procesului contractil este realizată de ioni de Ca^{2+}. Sursa Ca^{2+} este aproape în totalitate din mediul extracelular, deoarece reticulul sarcoplasmic *(RS)* este slab dezvoltat. Influxul extracelular de Ca^{2+}, care contribuie în același timp la generarea potențialelor de acțiune, ajunge în preajma miofilamentelor și activează procesul contractil. La unii MN există un RS slab dezvoltat, dar nu există sistem transvers de tuburi *(tuburi T)*. În acest caz, cisternele RS vin în contact cu membrana celulei, iar eliberarea ionilor de Ca^{2+} din RS, ar fi determinată direct de potențialul de acțiune al membranei fibrei musculare.

Există pompe de Ca^{2+}, care pompează acești ioni în mediul extracelular sau în RS. Totuși, ele acționează mult mai lent comparativ cu pompele din mușchii striați. Aceasta constituie cauza prelungirii contracției musculare.

Mecanismul de acțiune a calciului. MN nu prezintă complexul troponinei, prezentat la mușchii striați. Ca^{2+} inițiază contracția prin mărirea activității ATP-azice a capului miozinei. În lipsa Ca^{2+} activitatea ATP-azică este foarte redusă, încât ATP nu poate fi scindat, iar procesul contractil nu poate avea loc. Activarea ATP-azei prin Ca^{2+} are loc astfel: *1)* influxul de calciu, cauzat de potențialul de acțiune sau alt stimul, determină creșterea concentrației Ca^{2+} din citosol; *2)* ionii de Ca^{2+} se combină cu *calmodulina* (CaM), un receptor intracelular de calciu foarte asemănător cu troponina C din mușchii striați; *3)* complexul Ca^{2+} — CaM activează *kinaza lanțului ușor al miozinei* (MLCK); *4)* MLCK activată fosforilează un lanț ușor din capul miozinei (LC_{20}), care *5)* determină modificarea conformațională a miozinei, permițând legarea de actină, urmată de stimularea activității ATP-azei. Hidroliza ATP generează energia necesară dezvoltării tensiunii și contractilității. Există o *fosfatază* care îndepărtează specific fosfatul de pe lanțul ușor al miozinei (LC_{20}), ceea ce schimbă sensul reacției.

Caracteristicile mecanice ale contracției MN. *Tonusul mușchilor netezi.* MN pot menține o contracție tonică de lungă durată. De exemplu, arteriolele sunt menținute într-o stare de contracție tonică tot cursul vieții.

Contracțiile tonice pot rezulta din: *1)* sumarea contracțiilor în maniera în care aceasta se produce în cursul contracțiilor tetanice a mușchilor striați; *2)* majoritatea contracțiilor tonice rezultă în urma excitării prelungite a fibrelor musculare netede, fără apariția potențialelor de acțiune, excitare produsă, de regulă, de factori circulatori locali sau de hormoni. De exemplu, contracția prelungită a vaselor sangvine, fără medierea potențialelor de acțiune, este produsă de angiotensină, vasopresină sau noradrenalină, având un rol deosebit de important în reglarea de lungă durată a presiunii arteriale.

În figura 49 este redată o contracție tonică, peste care sunt suprapuse contracțiile ritmice, produse din cauza *1)* descărcării simultane a nervilor sau *2)* a undelor pacemaker ritmice, care excită periodic mușchii netezi.

Gradul de scurtare a MN. O caracteristică a fibrelor netede constă în posibilitatea lor de a se scurta mult mai mult comparativ cu fibrele striate. Fibrele striate se pot scurta cu 25—35% din lungimea lor, în timp

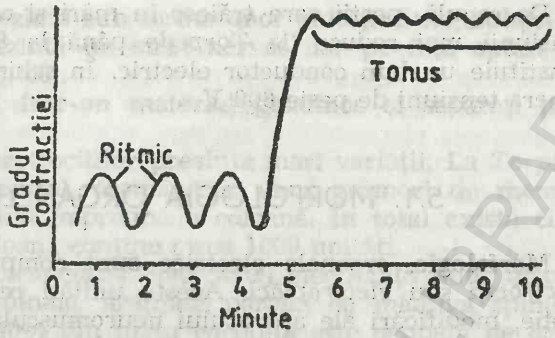


Fig. 49. Înregistrarea contracțiilor ritmice și tonice la mușchii netezi (după Guyton).

ce fibrele netede cu 50—75% din lungimea lor de întindere. Aceasta permite musculaturii netede din organele cavitare (intestin, vezică urinară, vas sanguin etc.) de a modifica diametrul organelor respective de la valori apropiate de zero, la valori mari.

Plasticitatea mușchilor netezi. O caracteristică importantă a mușchilor netezi constă în capacitatea lor de o modifica lungimea fără modificări mari ale tensiunii. Fenomenul poartă denumirea de *„plasticitate"*. Acest fenomen pare a fi determinat de aranjarea liberă a filamentelor de actină și miozină. De exemplu, dacă se întinde un mușchi neted, după o perioadă de timp, filamentele mușchiului întins își rearanjează legăturile, permițând ca procesul de glisare să se desfășoare treptat și, în felul acesta, tensiunea revine la valoarea inițială. Invers, dacă un mușchi alungit se scurtează brusc, pentru moment toată tensiunea dispare. Totuși după 1 sau mai multe minute tensiunea revine, probabil, prin glisarea lentă a filamentelor.

Dacă aplicăm această proprietate a MN la organele cavitare (vezica urinară, stomac etc.), putem înțelege modul cum se acomodează volumul organului la cantitatea de material ce pătrunde în el, fără a modifica mult presiunea internă și fără a crea senzații de presiune neplăcute.

CAPITOLUL 5

ORGANELE ELECTRICE

Sunt organe specializate — adevărate centrale electrice — cu ajutorul cărora are loc producerea curentului electric în vederea prinderii prăzii (electroparalizie), a descurajării răpitorilor, orientării (electrolocație) sau ca mijloc de comunicare între pești.

Organele electrice există la circa 300 specii de pești, aparținând la cel puțin 6 familii: *Rajidae (Raja); Gymnarchidae (Gymnarchus niloticus); Mormiridae (Mormyrus, Gnathonemus); Rhamphichtidae (Gymnorhamphichtis); Sternarchidae (Sternarchus oxyrhynchus); Gymnotidae (Gymnotus carapo).*

De regulă, peștii care trăiesc în mări și oceane generează curenți cu tensiunii mai reduse (la *Torpedo* până la 80 V), deoarece apa sărată constituie un bun conductor electric. În schimb, peștii de apă dulce pot genera tensiuni de peste 600 V.

5.1. MORFOLOGIA ORGANELOR ELECTRICE

Morfologic, organele electrice sunt compuse din unități denumite *electrociți* sau *electroplăci*. Aceste unități reprezintă, cu o singură excepție, modificări ale aparatului neuromuscular: de regulă, fibre musculare transformate, alteori plăci motorii specializate, iar la *Sternarchidae* reprezintă o modificare a axonului. Excepția o găsim la *Adontosternarchys*, la care neuronii senzitivi s-au specializat în emiterea impulsurilor electrice de frecvență mare.

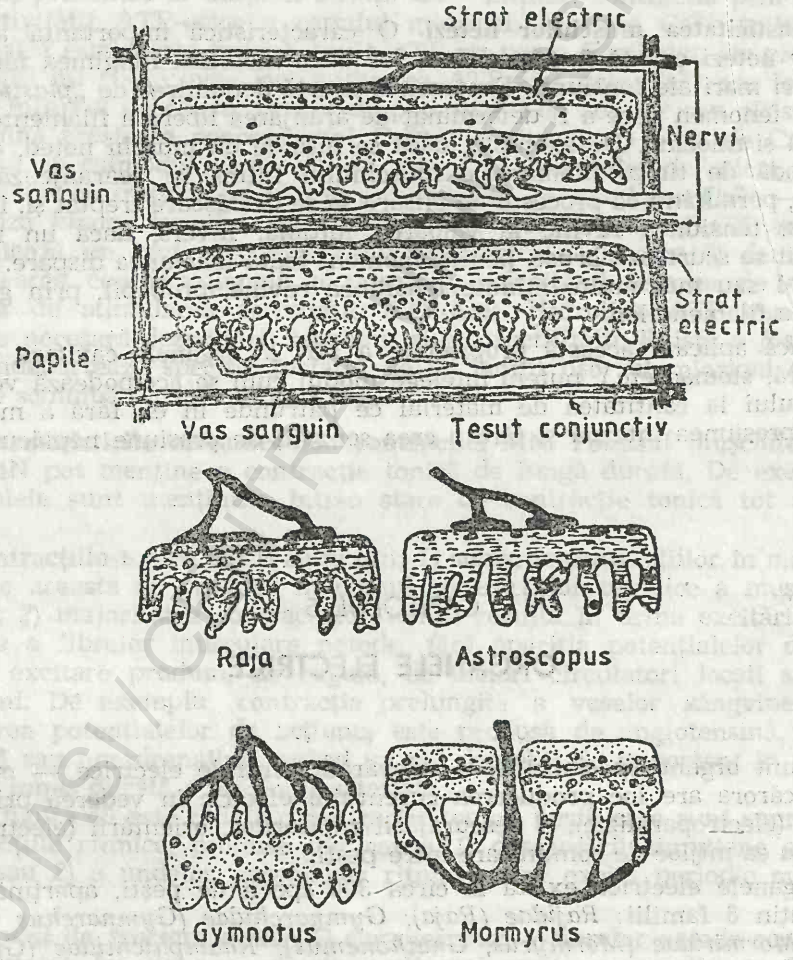


Fig. 50. Structura electrociților:
sus — modul de aranjare a două plăci succesive; *jos* — 4 feluri de electroplăci.

Un electrocit tipic se prezintă sub forma unor unităţi lăţite, subţiri ca o foiţă, care pe o faţă prezintă un strat nervos, iar pe faţa opusă un strat nutritiv papiliform (fig. 50).

Electrociţii sunt incluşi într-un material gelatinos şi separaţi prin ţesut conjunctiv.

Aranjarea şi numărul electrociţilor prezintă mari variaţii. La *Torpedo nobiliana* sunt dispuşi orizontal, asemănător unor grămezi de monede puse una peste alta, formând împreună o coloană. În total există circa 2000 coloane, iar fiecare coloană conţine circa 1000 unităţi.

La ţiparul electric *(Electrophorus electricus)* electrociţii sunt dispuşi vertical în coloane longitudinale, aranjate paralel cu măduva spinării. Acest peşte, la care circa 40% din masa corpului este ocupată de organele electrice, fiind cel mai puternic generator electric, prezintă de fiecare parte a corpului circa 60 coloane, având fiecare între 6000—10000 unităţi. La *Malapterurus* ţesutul electric învelește complet corpul, începând de la branhii până la coadă.

5.2. FIZIOLOGIA ORGANELOR ELECTRICE

Electrociţii din cadrul unei coloane sunt legaţi în serie, iar coloanele în paralel. După cum a fost prezentat la fiziologia muşchilor, la nivelul muşchilor apare *potenţialul de placă (PPM)* şi *potenţialul de acţiune (PA)*. În decursul filogeniei organelor electrice, unii peşti au utilizat pentru descărcări electrice, PPM (elasmobranhii), alţii au utilizat PA (teleosteenii de apă dulce), sau ambele modalităţi *(Electrophorus)*.

La *Torpedo* feţele inervate ale electroplăcilor, care sunt colinergice, generează un potenţial postsinaptic excitator gradat, care nu se propagă, încărcarea feţei inervate (ventrale) fiind negativă. Faţa neinervată prezintă o rezistenţă ohmică mai redusă, comparativ cu faţa inervată. De asemenea, tegumentul deasupra organelor electrice, prezintă rezistenţă redusă, încât curentul se poate scurge uşor (fig. 51).

La *Astroscopus* muşchii oculari s-au transformat în organe electrice, folosite în vederea electroşocării prăzii, reprezentată prin peşti mici. Ca şi la torpilă, feţele inervate ale electroplăcilor generează un PPSE

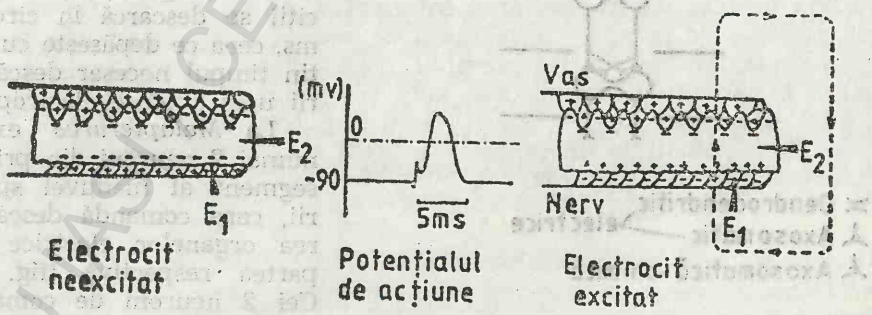


Fig. 51. Modificările potenţialului la nivelul unui singur electrocit la *Electrophorus*. Unul din electrozi (E_1) este introdus pe faţa inervată, iar E_2 în interiorul plăcii. În starea de repaus nu există diferenţă de potenţial de-a lungul electrocitului. Scurgerea curentului în timpul descărcării este indicată prin săgeţi (capul devine pozitiv, iar coada negativă).

(10—20 mV). Excitarea are loc numai prin acetilcolină. Fața neinervată prezintă o rezistență electrică redusă.

Deci, la toți peștii electrici marini, descărcarea constă în sumarea aritmică a PPSE a electrociților legați în serie. La cele 2 specii descrise, membranele electrociților nu sunt excitabile la curent electric, ci numai la acetilcolină. Curentul extern este mare (circa 50 A), deoarece apa mării prezintă rezistență redusă.

La Electrophorus, specie de apă dulce, fiecare descărcare este formată din 3—5 (uneori 30) impulsuri. Fiecare placă prezintă un potențial de repaus de —90 mV, iar excitarea prin nerv generează un PPSE gradat, care, pe fața inervată, poate genera un spike. Acest spike inversează polaritatea cu circa 60 mV; fața neinervată prezintă rezistență redusă și nu se depolarizează (fig. 51). În acest mod, cele 2 fețe ale electroplăcii generează un curent de 150 mV (90+60mV).

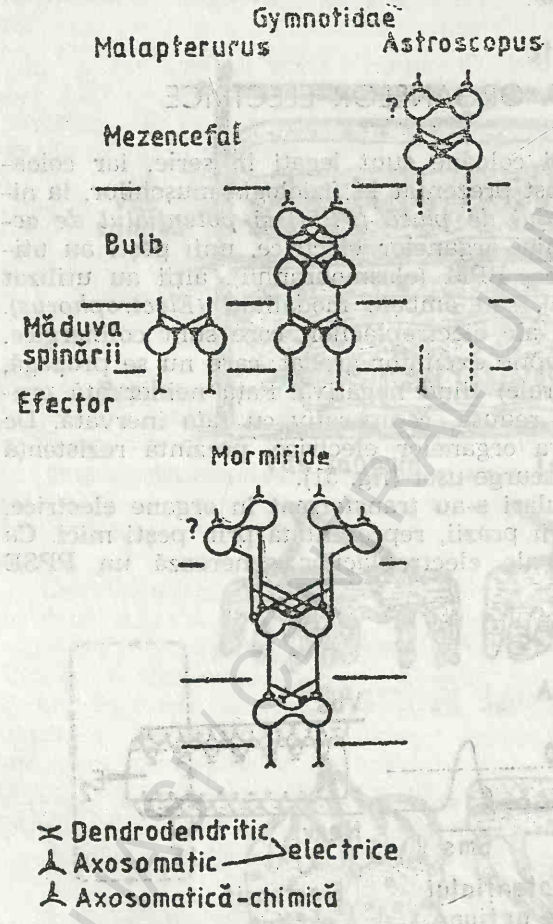


Fig. 52. Circuitul nervos de control al organelor electrice la diferiți pești. La *Malapterurus*, *Gymnotidae* și *Astroscopus* există un singur organ de control la fiecare nivel, în timp ce la mormiride complexișatea este diferită la fiecare nivel (după B e n n e t t).

Un mare număr de gymnotide și mormiride de apă dulce, generează un curent electric slab (0,2—2 V), utilizat în electrolocație. Electrocițiii lor generează spikeuri, care la diferite specii pot fi di- sau trifazice.

5.3. SISTEMELE DE COMANDĂ ALE ORGANELOR ELECTRICE

Sistemele centrale de control ale organelor electrice puternice, permit sincronizarea descărcării miilor de electrociți. De exemplu, la Electrophorus, care măsoară 2—3 m lungime, toți electrociții se descarcă în circa 3 ms, ceea ce depășește cu puțin timpul necesar descărcării unei singure electroplăci.

La *Malapterurus* există numai 2 neuroni din primul segment al măduvei spinării, care comandă descărcarea organelor electrice din partea respectivă (fig. 52). Cei 2 neuroni de comandă sunt cuplați electrotonic (sinapse electrice), ceea ce asigură sincronizarea activității lor.

La *Gymnotidae*, există un pachet de celule pacemaker (autoexcitabile) în porțiunea dorsală a bulbului, care activează nucleul de releu ventral și acesta acționează în continuare asupra neuronilor medulari.

Mormiridele prezintă un nucleu pacemaker bilateral în mezencefal, care activează nucleul de ordinul 2 din bulb care comandă motoneuronii medulari.

La *Astroscopus*, la care organele electrice reprezintă modificări ale mușchilor oculari, electrociții sunt inervați prin nervul oculomotor.

Sincronizarea descărcării electroplăcilor la speciile la care organele electrice sunt dispuse pe o zonă întinsă (2—3 m), se realizează prin: *1*) întârzierea sinaptică mai mare în sinapsele din partea anterioară a măduvei spinării, comparativ cu cea posterioară; *2*) viteza de conducere a impulsurilor, care este mai mică în fibrele din zona rostrală față de cele localizate caudal; *3*) ajustarea lungimii căilor nervoase spre electroplăci, în sensul că lungimea nervului spre zonele anterioare, este mai mare, prin folosirea unor căi mai ocolite. Toate acestea determină ca descărcarea electrociților la cele două extremități ale corpului să aibă loc aproape simultan.

De regulă, un număr redus de neuroni de comandă și releu, activează un număr mai mare de motoneuroni medulari, care activează fiecare un număr mare de electrociți. Acest mod de legare a neuronilor reprezintă un exemplu de divergență.

Legarea neuronilor din sistemul de comandă și releu prin sinapse electrice asigură autoactivarea și descărcarea sincronă a tuturor neuronilor din cadrul nucleului — o proprietate care nu ar putea fi atinsă de sinapsele chimice, la care întârzierea sinaptică este relativ mare.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PARTEA A III-A

SISTEMUL NERVOS ŞI ANALIZATORII

Sistemul nervos (SN) împreună cu sistemul endocrin (SE) realizează controlul funcţiilor organismului. De regulă, SN controlează funcţiile rapide, cum sunt contracţiile musculare, modificările rapide de la nivelul viscerelor şi chiar rata de secreţie a unor glande endocrine. Sistemul endocrin reglează cu precădere funcţiile metabolice.

SN este unic în privinţa complexităţii actelor de control, pe care le poate efectua. El poate primi o multitudine de informaţii de la receptorii situaţi în diverse zone corporale, pe care le integrează, determinând caracterul reacţiilor motoare ale organismului.

CAPITOLUL 6

TRANSMITEREA ŞI PRELUCRAREA INFORMAŢIEI ÎN SISTEMUL NERVOS CENTRAL ŞI PERIFERIC

6.1. INFORMAŢIA, SEMNALE ŞI IMPULSURI

Aşa cum se utilizează în fiziologie, termenul de informaţie presupune o varietate de noţiuni diferite, ca, de exemplu, cunoştinţe, fapte, valori cantitative, intensitatea durerii sau a luminii, sau orice altă noutate obţinută din mediul intern sau extern al organismului. De exemplu, durerea produsă de o înţepătură este o informaţie, sau memoria stocată în creier constituie, de asemenea, o informaţie.

Funcţia primară a creierului constă în transmiterea informaţiei dintr-un loc în altul şi prelucrarea ei în aşa manieră, încât să poată fi folosită în mod avantajos. Informaţia nu poate fi transmisă sub forma sa originală, ci sub formă de impulsuri nervoase, adică de biopotenţiale.

Când vorbim de transmiterea informaţiei, se va prefera folosirea în locul noţiunii de impuls a termenului de *semnal*, adică totalitatea impulsurilor de un anume tip. De exemplu, dacă aplicăm o presiune pe o zonă vastă a tegumentului, impulsurile sunt transmise printr-un mare număr de fibre nervoase paralele, iar modelul impulsurilor transmise de toate aceste fibre, constituie un semnal. În acest sens vorbim de semnale optice, acustice, somestezice etc.

6.2. TRANSMITEREA INTENSITĂŢII SEMNALELOR PRIN TRACTUSURILE NERVOASE

Un semnal nu poate fi transmis aproape niciodată printr-o singură fibră nervoasă, ci prin mai multe fibre, care formează împreună un nerv, sau un tractus nervos.

În figura 53 este reprezentat un nerv senzitiv, care inervează un segment al corpului. La periferie, fiecare fibră senzitivă se ramifică și se întinde pe o suprafață mare a tegumentului, având uneori un diametru de 5 cm, care formează ceea ce se numește *câmp receptor*. Densitatea maximă a terminațiilor nervoase se află în centrul ariei receptoare și scade progresiv spre periferie.

Dacă acționăm asupra câmpului receptor cu un stimul de intensitate diferită, numărul fibrelor care se excită puternic, se află într-un raport direct proporțional cu intensitatea excitantului. Semnalul difuzează asupra unui număr tot mai mare de fibre. Deci, o modalitate, prin care este transmisă intensitatea stimulilor, constă în folosirea unui număr tot mai mare de fibre. Fenomenul poartă denumirea de *sumare spațială*.

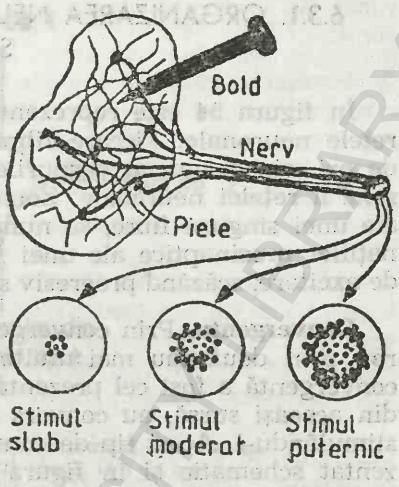


Fig. 53. Modul de excitare a fibrei nervoase dintr-un nerv senzitiv.

Al doilea procedeu, utilizat pentru transmiterea semnalelor de intensitate diferită, constă în frecvența impulsurilor nervoase, conduse de fiecare fibră nervoasă în parte. Acest fenomen funcționează în paralel cu numărul de fibre prin care se transmite informația. Procesul se numește *sumare temporară*, ceea ce denotă că într-un anume interval de timp, numărul impulsurilor conduse, este direct proporțional cu intensitatea stimulului. Sumare temporară și spațială vom regăsi și la nivelul SNC.

6.3. CONDUCEREA ȘI PRELUCRAREA SEMNALELOR ÎN REȚELELE NEURONALE

SNC este format din sute de rețele (agregate) neuronale separate, din care unele sunt foarte mici, iar altele sunt foarte mari. De exemplu, scoarța cerebrală poate fi considerată ca o singură rețea neuronală mare. Ea conține atât fibre aferente cât și fibre eferente, prin care se realizează legătura cu zone encefalice specifice sau cu periferia corpului. În interiorul rețelei neuronale există numeroase fibre nervoase scurte, prin intermediul cărora se realizează iradierea pe orizontală sau verticală a impulsurilor de la un neuron la altul.

Drept rețea neuronală pot fi considerați diferiți nuclei specifici din cerebel, trunchiul cerebral, substanța cenușie din coarnele anterioare ale măduvei spinării etc. Fiecare rețea neuronală prezintă o organizare neuronală caracteristică proprie, ceea ce îi conferă posibilitatea de prelucrare a informației în stil propriu. Însă diferite rețele neuronale prezintă și multe asemănări funcționale.

6.3.1. ORGANIZAREA NEURONILOR PENTRU RETRANSMITEREA SEMNALELOR

În figura 54 este reprezentat schematic modul de organizare al unei rețele neuronale. Fiecare fibră aferentă se poate divide de câteva sute de ori, sinapsând cu corpurile sau dendritele neuronale de pe o vastă zonă a rețelei neuronale. Zona pe care sinapsează terminațiile nervoase ale unei singure fibre, se numește *câmp de excitare*. Majoritatea terminațiilor presinaptice ale unei fibre aferente, se află în centrul câmpului de excitare, scăzând progresiv spre periferie.

Convergența. Prin convergență se înțelege controlul unui singur neuron prin două sau mai multe fibre nervoase aferente. Un exemplu de convergență a fost cel prezentat în figura 54, în care 2 intrări excitatorii din aceeași sursă, au convers asupra unui număr de 4 neuroni diferiți, stimulându-i. Acest tip de convergență dintr-o singură sursă, este reprezentat schematic și în figura 53, *A*. Convergența poate rezulta și din surse diferite (fig. 55, *B*). De exemplu, neuronii intercalari ai măduvei spinării pot primi semnale din: *1)* fibre senzitive periferice care pătrund în măduva spinării; *2)* fibre propriospinale (de asociație), ce leagă între ele diferite segmente medulare; *3)* fibre corticospinale; *4)* fibre extrapiramidale.

Convergența permite sumarea informațiilor din diverse surse, iar răspunsul rezultat reprezintă un *efect integrat* al tuturor acestor tipuri diferite de informații.

Este evident că fenomenul de convergență reprezintă un mijloc important, prin care SNC corelează, sumează și triază diferite tipuri de informații.

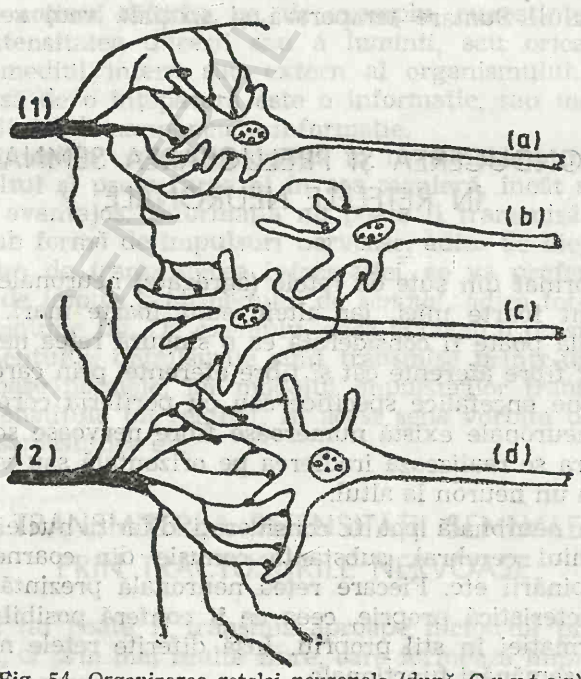


Fig. 54. Organizarea rețelei neuronale (după G u y t o n).

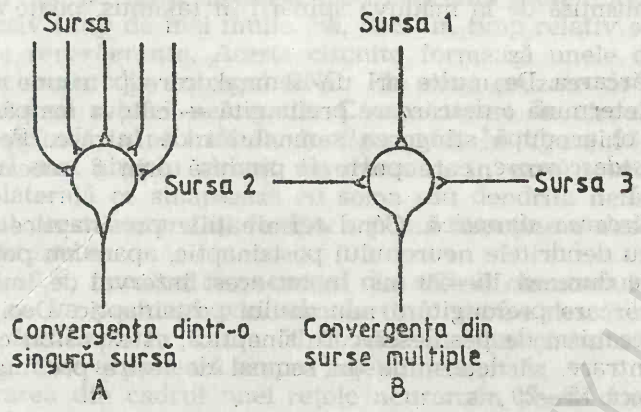


Fig. 55. Fenomenul de convergență asupra neuronului din aceeași sursă (*A*) sau din surse diferite (*B*) (după G u y t o n).

Divergența. Vorbim de divergență atunci când o singură fibră nervoasă, stimulează mai multe fibre eferente din cadrul aceleiași rețele neuronale. În figura 56 sunt reprezentate 2 tipuri principale de divergență.

Un tip de divergență este *divergența de amplificare*, care se întâlnește atunci când un semnal de intrare, o dată ce străbate rețelele neuronale succesive, antrenează un număr tot mai mare de neuroni. Acest tip de divergență este caracteristic controlului mușchilor scheletici prin căile piramidale. Astfel, excitarea unui singur neuron piramidal din neocortexul motor, determină un impuls, care ajuns la nivelul măduvei spinării se distribuie unui număr variabil de celule intercalare (uneori 15—20 celule), care pot stimula fiecare câteva sute de motoneuroni, iar fiecare motoneuron inervează la rândul său un număr variabil de fibre musculare în funcție de mărimea unității motorii. În cazul prezentat, avem de-a face cu o divergență sau amplificare de circa 10 000 ori.

Cel de-al doilea tip de divergență, este reprezentat de *divergență în tractusuri diferite (multiple)* (v. fig. 56, *B*). În acest caz un semnal poate fi transmis în diverse zone ale SNC. De exemplu, o parte de informație,

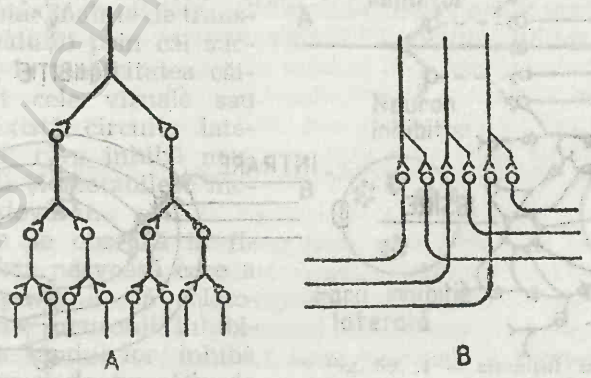


Fig. 56. Divergența de amplificare (*A*) și în tractusuri multiple (*B*) (după G u y t o n).

care este transmisă de la măduva spinării în talamus, poate ajunge și în cerebel.

Postdescărcarea. De multe ori un semnal, care pătrunde într-o rețea nueronală, determină o descărcare prelungită — câteva ms până la câteva minute —, chiar după stingerea semnalului de intrare. Fenomenul se numește *postdescărcare*, care poate fi produsă prin 3 mecanisme, după cum urmează:

Postdescărcarea sinaptică. Când terminațiile presinaptice se descarcă pe corpul sau dendritele neuronului postsinaptic, apare un potențial postsinaptic, care durează 15—20 ms. În tot acest interval de tmip, el determină o descărcare prelungită a neuronului postsinaptic. Deci, ca urmare a acestui mecanism de postdescărcare sinaptică, este posibil ca un singur impuls de intrare, să determine un semnal de ieșire prelungit, având o durată de circa 15—20 ms.

Tipul circuitelor paralele de postdescărcare. În acest caz (fig. 57), semnalul de intrare se transmite printr-o succesiune de neuroni din cadrul rețelei neuronale, de la care ajung impulsuri spre un neuron eferent. Datorită întârzierii sinaptice (0,5 ms) și a distanței diferite, semnalele care trec prin neuronii succesivi, vor ajunge la neuronul eferent după

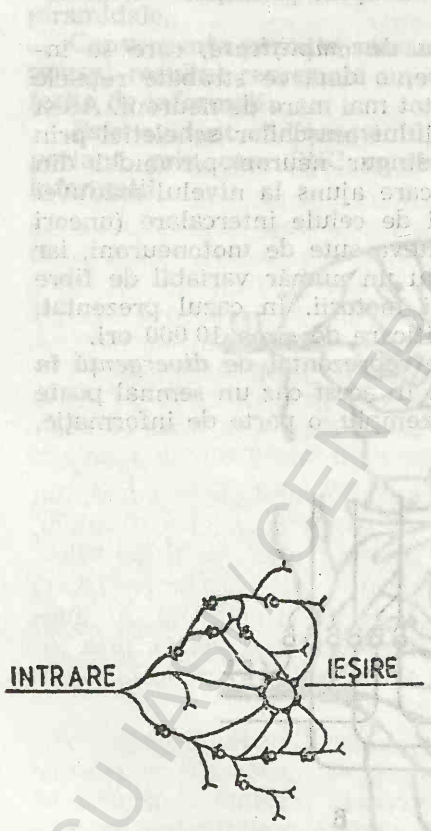


Fig. 57. Circuit paralel de postdescărcare.

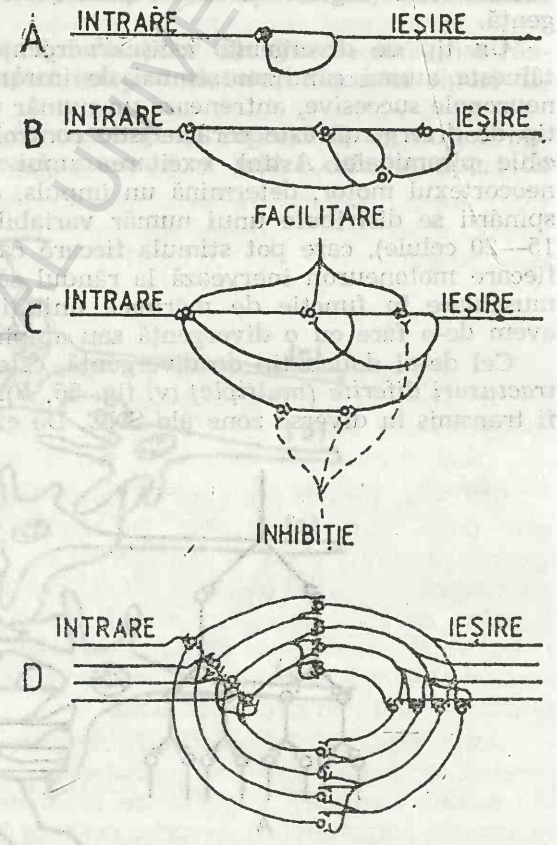


Fig. 58. Circuite reverberante de complexitate crescândă.

diferite intervale de timp. În acest mod neuronul eferent poate fi bombardat succesiv timp de mai multe ms, deci un timp relativ scurt.

Circuitele reverberante. Aceste circuite formează unele din cele mai importante circuite din întregul SNC. Ele sunt cauzate de feedback-ul pozitiv în cadrul rețelei neuronale. Câteva tipuri de circuite de complexitate crescândă, sunt indicate în figura 58. În figura 58, *A* este reprezentat cel mai simplu circuit reverberant, în care neuronul eferent trimite o colaterală ce sinapsează cu soma sau dendrita neuronului propriu. În felul acesta semnalul feedback poate întreține o descărcare prelungită a neuronului.

În figura 58,*B,* numărul de neuroni din cadrul circuitului feedback, e mărit, ceea ce va prelungi perioada de timp dintre descărcarea inițială și semnalul feedback. În figura 58, *C* apar în plus circuite facilitatoare și inhibitoare, care acționează asupra rețelei neuronale.

Reverberarea din cadrul unei rețele neuronale, poate determina reverberarea altor rețele.

Durata circuitului reverberant depinde, în primul rând, de rapiditatea cu care se instalează oboseala la nivelul sinapsei. Obosirea rapidă va micșora durata reverberației.

Durata reverberației depinde și de numărul de neuroni din cadrul circuitului reverberant: cu cât numărul va fi mai mare, postdescărcarea va dura mai mult timp. În diferite circuite reverberante durata reverberației poate varia între circa 10 ms până la câteva ore. Durata stării de veghe poate fi explicată prin timpul de funcționare a circuitului reverberant din regiunile bazale ale creierului. În acest caz „impulsul de trezire" declanșează reverberația, care va menține starea de veghe timp de 14 ore sau mai mult.

6.3.2. INHIBIȚIA LATERALĂ CU ROL ÎN REALIZAREA CONTRASTULUI

Când se stimulează un singur punct de pe piele sau de pe o altă zonă senzorială, fibra care este situată în centrul câmpului receptor se excită mai puternic, în timp ce fibrele situate mai periferic, se excită mai slab. Această stimulare simultană de mai mică intensitate a fibrelor periferice duce la umbrirea spațială a modelului, chiar înainte de transmitere a semnalului prin căi succesive. Totuși, la majoritatea căilor, cum sunt cele vizuale sau somestezice, există circuite laterale inhibitorii, care inhibă neuronii marginali și restabilesc modelul spațial adevărat.

După cum se observă în figura 59, *A,* fibra nervoasă care a fost excitată puternic dă colaterale, care excită neuronii inhibitori. Aceștia la rândul lor, inhibă neuronii periferici de pe căile de conducere, care au fost mai slab

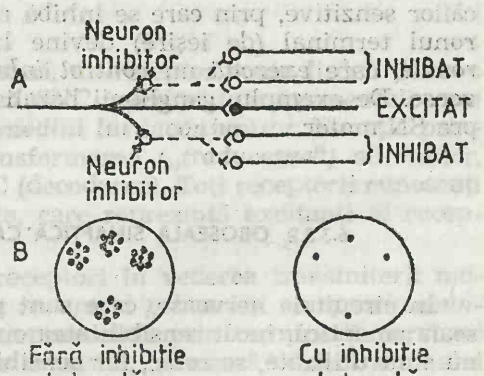


Fig. 59. *A* — circuitul inhibitor lateral; *B* — creșterea contrastului modelului excitat prin circuitul inhibitor.

excitați. Efectul inhibiției în transmiterea modelului spațial, se vede în figura 59, *B*. În partea stângă se văd 4 neuroni excitați puternic, înconjurați fiecare de neuroni excitați mai slab. În partea dreaptă a figurii, penumbra a fost înlăturată prin circuitul inhibitor lateral. Aceasta duce la mărirea contrastului semnalului și ajută la transmiterea fidelă a tiparului în spațiu.

6.3.3. INSTABILITATEA ȘI STABILITATEA CIRCUITELOR NEURONALE

Aproape orice zonă cerebrală se leagă direct sau indirect de altă zonă, ceea ce creează serioase probleme. Dacă prima zonă din cadrul circuitului, va excita pe cea de a doua, a treia etc., până când semnalul va reexcita prima componentă, reiese că un semnal excitator, ce pătrunde într-o zonă a creierului, va declanșa un ciclu continuu de reexcitare a tuturor zonelor. Dacă aceasta s-ar întâmpla în realitate, creierul ar fi inundat de semnale reverberante necontrolate, care nu transmit informații, dar care blochează circuitele cerebrale, necesare transmiterii semnalelor informaționale. O astfel de situație se produce în zone cerebrale întinse în timpul convulsiilor epileptice. În condiții normale creierul blochează apariția acestor stări prin două mecanisme: *1)* circuite inhibitorii și *2)* oboseala sinaptică.

6.3.3.1. CIRCUITELE INHIBITORII, CA MECANISM DE STABILIZARE A FUNCȚIEI SN

În afară de inhibiția laterală, prezentată anterior, în diverse zone cerebrale există alte 2 tipuri de circuite, care previn difuzia excesivă: *1) circuitul feedback inhibitor*, care se reîntoarce din zona terminală a sistemului funcțional, spre neuronul excitator situat la intrare în cadrul aceluiași sistem. Se pare că acest mecanism funcționează în cadrul tuturor căilor senzitive, prin care se inhibă neuronul de intrare atunci când neuronul terminal (de ieșire) devine hiperexcitat și *2)* unele *rețele neuronale*, care *exercită* un *control inhibitor* global asupra altor zone nervoase. De exemplu, ganglionii bazali exercită o influență inhibitorie asupra SN motor.

6.3.3.2. OBOSEALA SINAPTICĂ CA MIJLOC DE STABILIZARE A SN

În circuitele nervoase, care sunt prea des utilizate, se instalează oboseala sinaptică, încât sensibilitatea circuitelor va diminua. Circuitele, care nu sunt utilizate, se refac, iar sensibilitatea lor va crește. În felul acesta, oboseala și revenirea din cadrul oboselii, reprezintă o importantă modalitate de ajustare de scurtă durată a sensibilității sistemului circuitelor nervoase, menținându-le în limitele sensibilității, ce le permite o funcționare eficientă.

6.3.3.3. MODIFICĂRI DE LUNGĂ DURATĂ A SENSIBILITĂȚII SINAPTICE

Recent a fost stabilit că sensibilitatea de lungă durată a sinapselor se poate modifica foarte mult prin scăderea numărului receptorilor sinaptici, în cazul activităților excesive, sau prin creșterea numărului de receptori, în cazul nefolosirii lor. Aceasta se realizează astfel: la nivelul reticulului endoplasmic, al aparatului Golgi are loc sinteza continuă a proteinelor receptoare, care vor fi inserate în mod continuu în membrana sinaptică. În cazul folosirii excesive a unor sinapse are loc inactivarea și dizlocarea multor receptori, prin combinarea excesivă a neuromediatorului cu receptorii sinaptici. Aceasta are loc în special atunci când se secretă la nivelul sinapsei și o *substanță modulatoare.*

Deci, în multe cazuri, dacă nu chiar în majoritatea lor, activitatea excesivă a unui circuit, va determina scăderea treptată a sensibilității sinaptice, datorită diminuării numărului de receptori și invers. Aceasta reprezintă un alt mecanism de ajustare continuă a sensibilității circuitului respectiv. Din fericire, oboseala și creșterea ori scăderea numărului de receptori sinaptici, alături de alte mecanisme reglatoare ale SN, „ajustează" continuu sensibilitatea fiecărui circuit la nivelul cerut de o funcționare adecvată.

Să ne gândim, de exemplu, la situația în care sensibilitatea anumitor circuite ar fi continuu suficient de mare. În acest caz am putea să ne așteptăm, de exemplu, să apară continuu crampe musculare, convulsii, perturbări psihice, halucinații, tensiuni sau alte afecțiuni nervoase. Dar, ori de câte ori circuitul devine prea activ, prin controlul automat descris mai sus, se reajustează sensibilitatea circuitelor la un nivel controlabil al reactivității.

CAPITOLUL 7

PROPRIETĂȚILE GENERALE ALE RECEPTORILOR

Cu excepția receptorilor membranari, un receptor poate fi definit ca o *structură specializată care informează SNC referitor la evenimentele care au loc în interiorul corpului sau în mediul lui înconjurător.* Funcția principală a receptorilor constă în transformarea *(„traducerea")* stimulilor, într-un limbaj inteligibil pentru SNC (decodarea). Toți receptorii cunoscuți transformă diferite forme de energie, care reprezintă excitanți ai receptorilor, în activitatea electrică.

În funcție de calea folosită de receptori în vederea transmiterii mesajului SNC, receptorii se împart în: *receptori primari* și *receptori secundari.* Receptorii primari, care sunt reprezentați prin terminații nervoase libere sau încapsulate ale neuronilor senzitivi, „livrează" direct semnalul SNC, în timp ce receptorii secundari, reprezentați prin diferite structuri epiteliale senzoriale, transmit semnalul prin intermediul prelungirilor neuronilor senzitivi. Ca exemple de receptori primari pot servi receptorii analizatorului cutanat, cel chinestezic, olfactiv etc. Organul

Corti, crestele ampulare, maculele otolitice din utriculă și saculă, mugurii gustativi etc. pot servi ca exemple de receptori secundari.

Cu ocazia „traducerii" energiei excitantului în semnal nervos, mulți receptori funcționează ca *amplificatori de putere* a stimulilor. Această caracteristică se manifestă cel mai evident la vertebrate în cazul fotoreceptorilor și a receptorilor acustici, iar la insecte, în cazul receptorilor olfactivi. De exemplu, la om, s-a constatat că pentru apariția unei senzații luminoase slabe, este necesară excitarea simultană a 10 celule cu bastonaș, fiecare bastonaș putând fi excitat de un singur foton. Să presupunem că această senzație optică slabă a apărut ca urmare a generării în sistemul optic a unui singur potențial de acțiune. Un potențial de acțiune generează o energie electrică de circa 10^{-11} Watt/s. Pe de altă parte, cei 10 fotoni conțin, în total, o cantitate de energie radiantă egală cu 10^{-17} — 10^{-16} Watt/s. Din exemplul prezentat rezultă o amplificare a puterii de cel puțin 100 000 ori între intrarea senzorială și semnalul nervos de ieșire din sistemul optic. Capacitatea de amplificatori a unor sisteme senzoriale prezintă o importanță adaptativă, permițând animalelor să deceleze semnale slabe, generate de surse îndepărtate.

Stimulii care acționează asupra receptorilor se diferențiază între ei prin: *calitate, intensitate, desfășurare temporară* și *distribuție spațială*. Pentru realizarea unei informări complete, toate aceste elemente calitative ale excitantului trebuie transpuse într-un sistem de codificare propriu organismului. Prin c o d i f i c a r e se înțelege procesul de convertire a informației.

7.1. CODIFICAREA CALITĂȚII STIMULILOR

Excitanții pot fi de diverse tipuri: mecanici, chimici, termici etc. Identificarea tipului de excitant, deci a calității lui, depinde, în primul rând, de structura receptorului. Receptorii, care au apărut în procesul evoluției, manifestă o *acțiune de filtrare* a excitanților, prezentând o excitabilitate maximă numai la un anumit tip de stimul, numit *stimul adecvat* sau *specific*, în timp ce la alți stimuli de intensitate normală ei nu răspund. De exemplu, excitantul specific al fotoreceptorilor este reprezentat prin unde electromagnetice, cuprinse între cca 400—725 nm. Senzația provocată de un excitant specific este bine conturată și redă în conștiința noastră o proprietate a obiectului care o provoacă, în timp ce senzațiile provocate de excitanți neadecvați, au totdeauna un caracter nedefinit.

La formele inferioare de animale, aceeași celulă receptoare poate avea mai mulți excitanți adecvați. La protozoare, aceeași celulă intră în activitate chiar la toate felurile de excitanți. La metazoarele inferioare (unele rotifere) întâlnim în zona capului un organ de simț, format din 3 celule, care poate recepționa cel puțin 3 excitanți specifici (tactili, chimici și electromagnetici).

În funcție de natura excitantului specific, receptorii pot fi clasificați în următoarele tipuri: *1) mecanoreceptori,* care detectează excitanți mecanici. În această categorie intră receptorii de tact și de presiune, receptorii chinestezici, acustico-vestibulari, presoreceptorii de distensie din plămâni, organele cavitare și aparatul cardiovascular; *2) chemo-*

receptori, care detectează variațiile compoziției chimice ale mediului. În această categorie intră mugurii gustativi, celulele olfactive, chemoreceptorii din corpusculul carotidian și arcul aortic, osmoreceptorii, glucoreceptorii, liporeceptorii, receptori la aminoacizi etc; *3) termoreceptori,* care sesizează modificările de temperatură; *4) receptorii electromagnetici,* care detectează lumina; *5) electroreceptori,* structuri receptoare prezente la unii pești și ornitorinc, care semnalizează variațiile câmpului electric din jurul animalului.

Referitor la receptorii algici *(nociceptori)* există unii receptori, care se excită cu precădere la excitanți mecanici puternici, din care cauză se numesc *nociceptori mecanosenzitivi.* Alți nociceptori reacționează la temperaturi extreme de cald sau rece, din care cauză se numesc *nociceptori termosenzitivi.* O altă categorie o formează *nociceptorii chemosenzitivi,* care se excită la diferite substanțe. Printre substanțele chimice care excită nociceptorii chemosenzitivi, intră bradichinina, serotonina, histamina, ionii de K^+ în exces, acizii, prostaglandinele, acetilcolina și enzimele proteolitice. Deși unii receptori algici se excită cu precădere la acțiunea unor categorii de excitanți, enumerați mai sus, majoritatea nociceptorilor pot reacționa la mai multe categorii de excitanți, din care cauză putem considera că *nociceptorii nu prezintă* un *excitant adecvat.*

7.2. CODIFICAREA INTENSITĂȚII STIMULILOR

La nivelul oricărui tip de receptor, intensitatea excitantului este codificată sub forma unei amplitudini gradate a *potențialului de receptor* sau *potențialului generator.* Toți receptorii au o caracteristică comună și anume: când acționează asupra lor un excitant, acesta generează la nivelul unei zone specializate a receptorului, numită *membrana receptivă,* un *potențial local,* care în privința mecanismului apariției sale și a caracteristicilor se aseamănă cu potențialele postsinaptice excitatorii, în sensul că este generat de creșterea permeabilității membranei pentru ionii de Na^+; la alți receptori sunt implicați ionii de Ca^{2+} și K^+ și nu se propagă, amplitudinea răspunsului nu este de tip „tot sau nimic", caracteristic potențialului de acțiune, ci crește proporțional cu valoarea excitantului. Acest potențial local dacă apare direct la capătul unei fibre nervoase se numește *potențial generator* — nume ce sugerează că însăși fibra nervoasă va genera direct potențialul de acționare. Dacă potențialul local apare în celulele receptoare secundare, se numește *potențial receptor,* deoarece este produs de o celulă receptoare. În acest din urmă caz, potențialul va modula frecvența impulsurilor în fibrele senzitive aferențe. Uneori este dificil de stabilit dacă potențialul provine dintr-o celulă receptoare sau din însăși terminația nervoasă, din care cauză mulți fiziologi folosesc termenii de potențial receptor sau generator în sens sinonim (G u y t o n). Convertirea potențialului receptor în impulsuri propagate este indicată în figura 60.

Pentru exemplificare, să urmărim modul de apariție a potențialului generator într-un corpuscul Pacini. Corpusculul Pacini conține în partea centrală o terminație nervoasă nemielinizată (fig. 61). Fibra este înconjurată de o capsulă formată din 30—50 lamele concentrice de

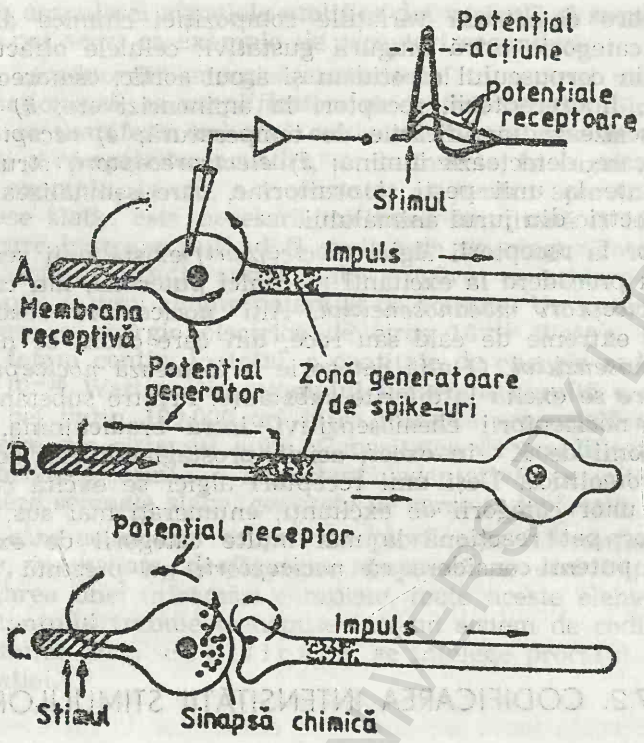


Fig. 60. Convertirea potențialului receptor în impulsuri propagate. În *A* și *B*, curentul receptor se propagă electrotonic spre zona generatoare de impulsuri. În *C* intervine o sinapsă între receptor și fibra aferentă (după E c k e r t).

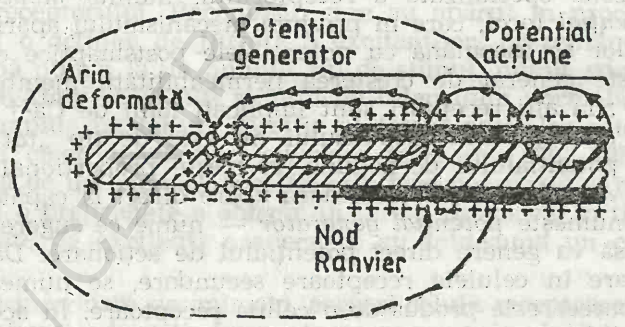


Fig. 61. Excitarea corpusculului Pacini.

țesut conjunctiv, încât, în funcție de modul de comprimare a corpusculului din exterior, fibra centrală va suferi o alungire, comprimare sau alte deformări. Deformarea apărută mărește conductanța membranei pentru Na^+, permițând pătrunderea Na^+ în celulă. Influxul de Na^+ determină apariția atât a unui potențial generator, cât și a unui curent local, ce se răspândește electrotonic de-a lungul fibrei nervoase spre porțiunea mielinizată. La nivelul primului nod Raniver, care se află

în interiorul capsulei, circuitul local, când atinge valoarea de prag, generează potențialul de acțiune, ce se autopropagă saltatoriu prin fibră nervoasă.

7.2.1. RELAȚIA DINTRE POTENȚIALUL RECEPTOR ȘI INTENSITATEA STIMULULUI

La majoritatea receptorilor amplitudinea potențialului receptor este aproximativ proporțională cu logaritmul intensității stimulului (fig. 62). Dacă se înregistrează simultan amplitudinea potențialului receptor și frecvența impulsurilor transmise prin nervul senzitiv, se constată că frecvența este, în general, direct proporțională cu amplitudinea potențialului receptor (fig. 62, *B* și 63). Ca o consecință a relației *A* și *B* din figura 62, rezultă că frecvența impulsurilor generate într-un nerv senzitiv este proporțională cu logaritmul intensității stimulului (fig. 62, *C*). Această relație se poate exprima prin formula: $F = K \log I$, în care F reprezintă frecvența impulsurilor în fibra nervoasă, I — intensitatea excitantului, iar K — o constantă de proporționalitate și constituie un substrat fiziologic al legii psihofizice Weber-Fechner.

Răspunsul logaritmic al receptorilor le-a extins mult scara de sensibilitate. De exemplu, urechea umană poate percepe stimuli a căror intensitate variază de 10^{12} ori. Dacă receptorii n-ar răspunde logaritmic, modificările de intensitate ale stimulilor, care ar putea fi detectate, n-ar depăși câteva sute. Aceasta deoarece, pe de o parte, pentru a apărea o senzație chiar foarte slabă, trebuie transmise de-a lungul fibrei nervoase unul sau mai multe impulsuri pe secundă, iar pe de altă parte,

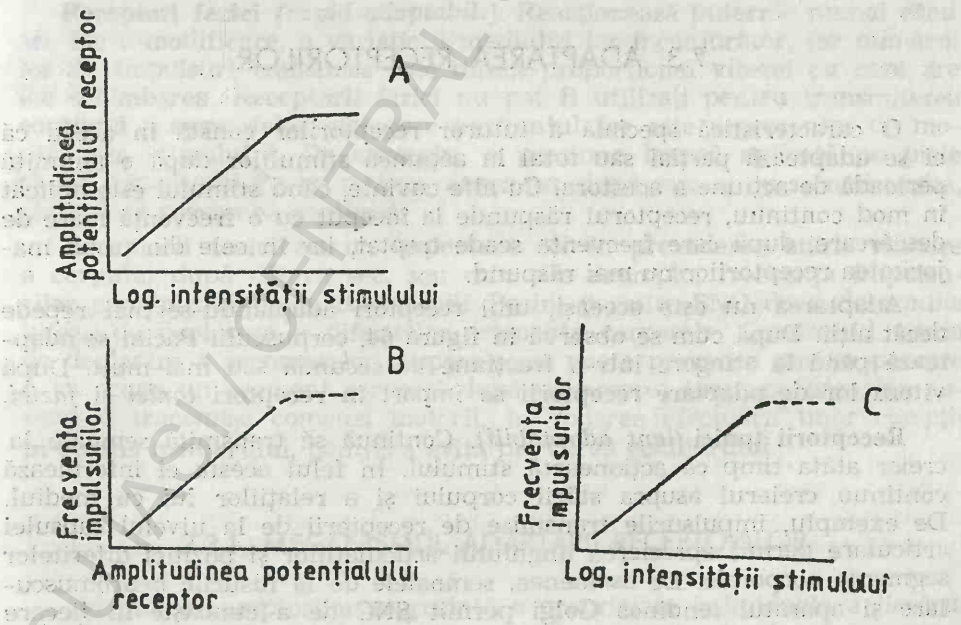


Fig. 62. Relația dintre intrarea și ieșirea din organele senzoriale; liniile întrerupte indică lipsa impulsurilor cauzată de faza refractară (Eckert).

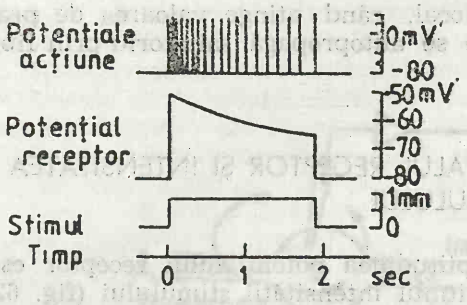


Fig. 63. Relația dintre durata stimulului, amplitudinea potențialului de receptor și frecvența potențialelor de acțiune.

frecvența maximă a impulsurilor, ce pot fi transmise prin nerv este limitată de durata relativ mare a fazei refractare absolute (frecvența maximă a fibrelor mielinizate groase este de 500—1 000 Hz). Răspunzând logaritmic, receptorii și-au extins considerabil scara lor de perceptibilitate.

Deși semnalul senzorial transmis de-a lungul fibrelor nervoase este o funcție logaritmică a intensității stimulului, creierul interpretează semnalul proporțional cu antilogaritmul intensității stimulului. În acest mod creierul poate aprecia intensitatea reală a stimulului.

Codificarea intensității stimulilor poate fi realizată și prin *sumare spațială:* ca urmare a acțiunii excitanților de intensitate mare, numărul de receptori și de fibre senzitive activate va fi tot mai mare. Aceste semnale, ajunse la nivel central printr-un număr tot mai mare de fibre, sunt interpretate ca fiind generate de stimuli puternici. Această modalitate funcționează în paralel cu modalitatea codificării în frecvență a intensității stimulilor.

7.3. ADAPTAREA RECEPTORILOR

O caracteristică specială a tuturor receptorilor constă în aceea că ei se adaptează parțial sau total la acțiunea stimulilor după o anumită perioadă de acțiune a acestora. Cu alte cuvinte, când stimulul este aplicat în mod continuu, receptorul răspunde la început cu o frecvență mare de descărcare, după care frecvența scade treptat, iar în cele din urmă majoritatea receptorilor nu mai răspund.

Adaptarea nu este aceeași, unii receptori adaptându-se mai repede decât alții. După cum se observă în figura 64, corpusculii Pacini se adaptează până la stingere într-o fracțiune de secundă sau mai mult. După viteza lor de adaptare receptorii se împart în receptori *tonici* și *fazici.*

Receptorii tonici *(lent adaptabili).* Continuă să transmită semnale la creier atâta timp că acționează stimulul. În felul acesta ei informează continuu creierul asupra stării corpului și a relațiilor lui cu mediul. De exemplu, impulsurile transmise de receptorii de la nivelul capsulei articulare permit aprecierea unghiului articulațiilor și poziției diferitelor segmente corporale. De asemenea, semnalele de la fusurile neuromusculare și aparatul tendinos Golgi permit SNC de a cunoaște în fiecare moment starea de contracție a mușchiului (lungimea lui) și tensiunea dezvoltată în el.

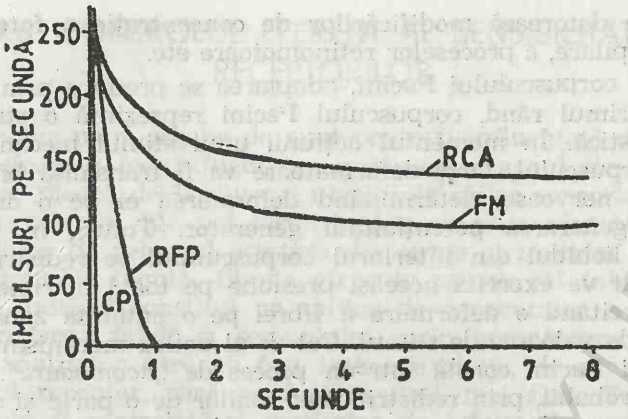


Fig. 64. Adaptarea receptorilor. Corpusculii Pacinii (*CP*) și receptorii de la baza foliculului pilos (*RFP*) sunt receptori fazici. Receptorii din capsula articulară (*RCA*) și fusurile neuromusculare (*FM*) sunt receptori tonici.

Tot în categoria receptorilor tonici intră nociceptorii, baroreceptorii sistemului vascular, chemoreceptorii corpusculului carotidian și unii receptori tactili — terminațiile Ruffini, discurile Merkel etc.

Denumirea de *tonici*, atribuită acestor receptori, subliniază faptul că ei pot transmite informații timp de multe ore, în absența unor variații notabile ale stimulului. Este posibil ca și acești receptori să se adapteze până la stingere, dacă intensitatea stimulilor ar rămâne constantă timp de multe zile, ceea ce nu se întâmplă din cauza schimbării continue a poziției corpului.

Receptori fazici *(rapid adaptabili)*. Reacționează puternic numai când are loc o modificare, o variație a mediului lor înconjurător, iar numărul lor de impulsuri transmise este direct proporțional vitezei cu care are loc schimbarea. Receptorii fazici nu pot fi utilizați pentru transmiterea continuă a semnalelor, deoarece excitantul lor este reprezentat de modificarea stimulului. De exemplu, o presiune bruscă aplicată pe piele excită corpusculii Pacini pentru câteva ms, după care ei nu se mai excită, chiar dacă presiunea continuă.

Receptorii fazici au un important rol în prevederea stării viitoare a corpului după câteva sec. sau min. De exemplu, frecvența impulsurilor care pleacă de la corpusculii Pacini permite SNC de a determina viteza de deplasare a diferitelor segmente corporale. Cunoscând viteza de deplasare a segmentelor corporale, se poate prevedea poziția pe care o va ocupa un segment corporal după un anumit timp, pe baza lor putând fi transmise comenzi motorii, în vederea efectuării unor corecții în poziția membrului, pentru a evita pierderea echilibrului.

7.3.1. MECANISMUL ADAPTĂRII RECEPTORILOR

Adaptarea receptorilor reprezintă o proprietate individuală a fiecărui tip de receptor. Ea se datorează proceselor ce pot avea loc în receptor, în structurile anexe sau în SNC. De exemplu, în cazul fotoreceptorilor,

adaptarea se datorează modificărilor de concentrație a fotopigmenților, a reacției pupilare, a proceselor retinomotoare etc.

În cazul corpusculului Pacini, adaptarea se produce prin două mecanisme. În primul rând, corpusculul Pacini reprezintă o structură vâscoasă și elastică. În momentul acțiunii unui stimul mecanic, care deformează corpusculul, forța deformatoare va fi transmisă brusc în interiorul fibrei nervoase, determinând deformarea ei pe o anumită arie, urmată de generarea potențialului generator. Totuși, în intervalul a câtorva ms, lichidul din interiorul corpusculului se redistribuie în așa manieră încât va exercita aceeași presiune pe toată mărimea corpusculului; neexercitând o deformare a fibrei pe o anumită zonă, presiunea externă pierde valoarea de stimul. Cel de-al doilea mecanism al adaptării corpusculului Pacini constă într-un proces de *„acomodare"*. Aceasta se realizează, probabil, prin redistribuirea ionilor de o parte și alta a membranei fibrei nervoase. Se pare că aceste două mecanisme generale de adaptare (reajustarea structurii receptorului și acomodarea) au loc și la alți receptori.

Adaptarea trebuie deosebită de *oboseală*, care este un proces pasiv, datorat epuizării rezervelor energetice ale receptorului.

7.4. CODIFICAREA DESFĂȘURĂRII TEMPORARE A STIMULILOR

Această calitate a stimulilor este codificată în receptorii tonici prin prezența unor impulsuri în receptor pe toată durata de acțiune a stimulului. O altă modalitate, prezentă mai ales în receptorii fazici, constă în semnalizarea începutului *(ON)*, sfârșitului *(OFF)* sau începutului și sfârșitului (efect *ON-OFF*) unei excitații, deci în semnalizarea variațiilor de intensitate a stimulului.

7.5. CODIFICAREA DISTRIBUȚIEI SPAȚIALE Ā STIMULULUI

Codificarea acestei calități a excitantului se realizează prin aceea că la nivelul scoarței cerebrale (segmentul central al analizatorului) există o somatotopie a diferitelor zone receptoare.

În privința excitanților sonori, poziția spațială a acestora este codificată temporar, interpretarea făcându-se la nivelul scoarței cerebrale pe baza decalajului de timp al excitării celor două urechi. Localizarea direcției sursei sonore se poate face și prin mecanismul diferenței de intensitate a sunetelor percepute de cele 2 urechi. Acest mecanism funcționează mai bine la frecvențe mai mari de 3 000 Hz, deoarece capul funcționează ca o barieră în calea vibrațiilor acustice cu frecvență mare.

Mecanismul intensității senzațiilor poate fi folosit pentru localizarea și a altor categorii de excitanți, cum ar fi cei olfactivi, optici etc.

7.6. CONTROLUL EFERENT AL SENSIBILITĂȚII RECEPTORILOR

Sensibilitatea unor organe de simț poate fi influențată de către SNC prin fibre eferente (centrifuge), ce inervează organul de simț. Aceste fibre eferente pleacă de la diverse nivele ale căilor senzoriale, începând cu scoarța cerebrală. Ele pot face sinapse cu căile aferente la nivelul tuturor stațiilor de releu al acestora din urmă și în final ajung la organul de simț. De regulă, fibrele eferente au un rol inhibitor asupra receptorului, putând constitui un mijloc de concentrare a atenției, sau facilitează redarea fidelă a semnalului, prin accentuarea contrastului zonelor de analizator care au fost intens excitate, de zonele periferice ale câmpului receptor, care au fost excitate mai slab. Tot prin fibre eferente poate fi controlată și cantitatea de informație, care trebuie să pătrundă în SNC.

CAPITOLUL 8

FUNCȚIA SOMESTEZICĂ A SISTEMULUI NERVOS

Somestezia (sau sensibilitatea corporală) reprezintă mecanismul nervos care recepționează informațiile senzitive din corp. Ea cuprinde 3 modalități diferite de senzații: 1) *sensibilitatea mecanoreceptivă*; 2) *sensibilitatea termoreceptivă* și 3) *sensibilitatea nociceptivă.*

Modalitatea senzorială mecanoreceptivă include următoarele sensibilități: *tactilă, de presiune, de vibrație, gâdilatul* (denumită obișnuit sensibilitate tactilă) și *simțul poziției.*

8.1. SENSIBILITATEA TACTILĂ

Deși senzațiile de tact, presiune și vibrație sunt clasificate de regulă, ca senzații diferite, ele sunt determinate de excitarea acelorași receptori: *1)* senzațiile tactile apar în urma excitării receptorilor tactili din piele; *2)* senzațiile de presiune apar, în general, în urma deformării țesuturilor mai profunde; *3)* senzațiile vibratorii apar ca urmare a transmiterii repetate a semnalelor plecate de la aceiași receptori.

8.1.1. RECEPTORII TACTILI

La om există cel puțin 6 tipuri diferite de receptori (fig. 65).

Terminațiile nervoase libere. Se găsesc în piele și în alte țesuturi. Se pare că sunt *detectori de prag* — senzori ce semnalizează numai pre-

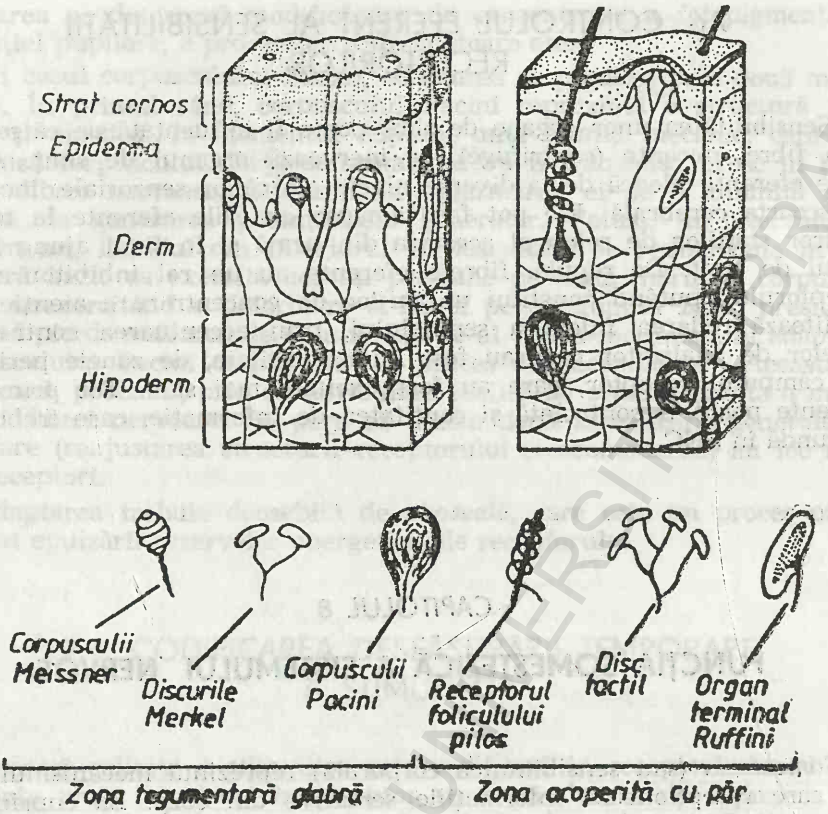


Fig. 65. Schema structurii și poziției mecanoreceptorilor din zonele tegumentare glabre și cu păr (după S c h m i d t).

zența stimulului într-un anume loc de pe corp. De asemenea, pot participa în transmiterea semnalelor generate de stimuli mecanici slabi, ce se deplasează pe piele, cum ar fi insectele parazite. S-a sugerat participarea lor, singure sau în combinație cu alți receptori tactili, la geneza *senzațiilor de gâdilat*. Corneea, care conține numai terminații nervoase libere, prin atingerea ușoară poate genera senzația de tact sau de presiune.

Corpusculii Meissner. Sunt foarte deși la vârful degetelor, buzelor și altor zone corporale glabre, au rol deosebit în stereognozie și în localizarea exactă a punctelor excitate de pe suprafața corpului. Se adaptează foarte rapid.

Discurile Merkel. Spre deosebire de corpusculii Meissner, transmit semnale continuu (receptori tonici). Sunt răspunzători, probabil, de senzațiile de apăsare continuă a obiectelor asupra tegumentului.

Terminațiile nervoase de la baza foliculului pilos. Se excită prin mișcarea fibrelor de păr. Se adaptează ușor, detectând, cu precădere, deplasările obiectelor pe suprafața corpului.

Organele terminale Ruffini. Localizate în straturile profunde se adaptează lent, prezentând importanță în transmiterea continuă a semnalelor generate de deformarea prelungită a straturilor profunde.

Corpusculii Pacini. Localizați în hipoderm sunt excitați numai de mișcări rapide ale țesuturilor, deoarece sunt receptori fazici. Prezintă importanță în semnalizarea vibrațiilor tisulare sau altor deformări foarte rapide ale țesuturilor.

Oricare ar fi natura senzațiilor tactile, ele apar numai atunci când excitantul mecanic determină mișcarea firelor de păr sau produce o *deformare a tegumentului,* care excită receptorii (fig. 66). De exemplu, presiunea atmosferică, deși are valori mari (760 mm Hg), nu excită receptorii, deoarece, acționând uniform pe suprafața tegumentului, nu deformează tegumentul.

Sensibilitatea tactilă în diverse zone corporale este diferită. Ea poate fi apreciată prin determinarea *pragului de sensibilitate,* măsurat după metoda von Frey, sau prin determinarea *pragului spațial* — distanța minimă la care se pot afla vârfurile compasului, care acționând simultan asupra corpului, dau naștere la 2 senzații —, prag măsurat cu ajutorul *esteziometrului Weber* (fig. 67). Pragul de sensibilitate în zona buzelor, a nasului, vârful degetelor este egal cu 2—3 g/mm^2, suprafață corporală, în timp ce pe spate e egal cu circa 50 g/mm^2, deci diferențe

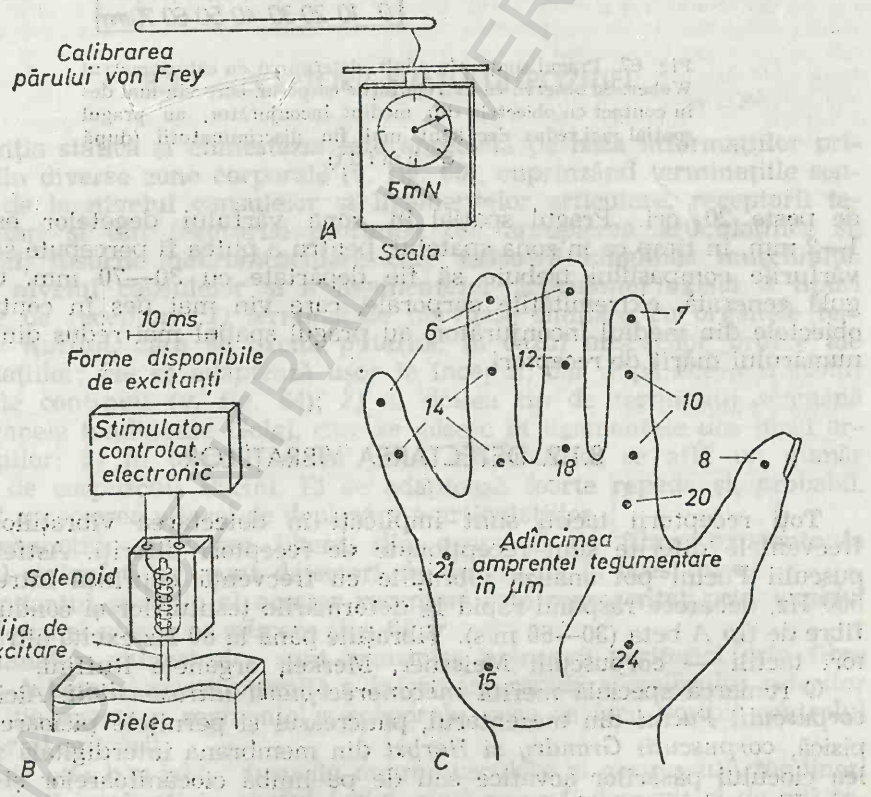


Fig. 66. Pragul și distribuția sensibilității mecanice pe mână: *A* — calibrarea părului von Frey: forța în mNewton, la care firul de păr sau nylon se îndoaie. Un set de fire de grosimi variate permite determinarea pragului de excitare și distribuția punctelor de tact; *B* — exemplu de stimulare mecanică a pielii, cu o tijă deplasată electronic; *C* — valoarea pragului, exprimată în adâncimea minimă a amprentei tegumentare, necesară apariției senzației tactile abia decelabilă (după Schmidt).

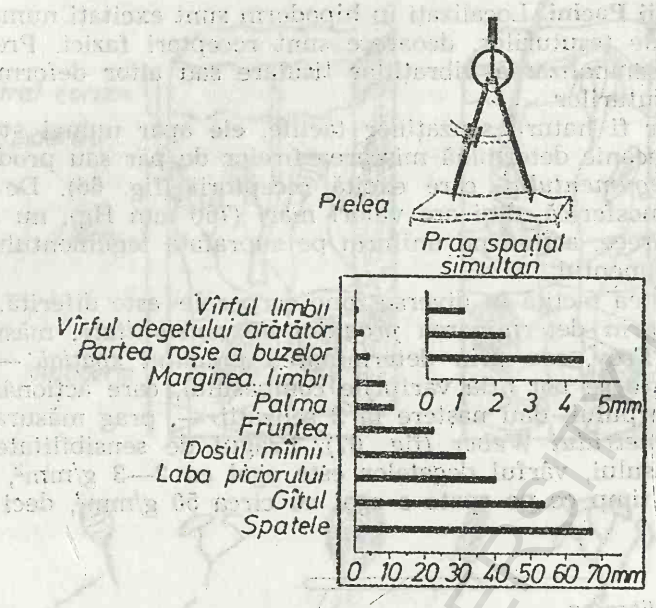


Fig. 67. Pragul spațial la adult, determinat cu esteziometrul Weber. Se observă că extremitățile corpului, care vin mai des în contact cu obiectele din mediul înconjurător, au pragul spațial mai redus, deci sunt mai fin discriminatorii (după Schmidt).

de peste 20 ori. Pragul spațial în zona vârfului degetelor este de 1—2 mm, în timp ce în zona spatelui, pentru a putea fi percepute separat, vârfurile compasului trebuie să fie depărtate cu 30—70 mm. Ca regulă generală, extremitățile corporale, care vin mai des în contact cu obiectele din mediul înconjurător, au pragul spațial mai redus din cauza numărului mărit de receptori.

8.1.2. DETECTAREA VIBRAȚIILOR

Toți receptorii tactili sunt implicați în detectarea vibrațiilor, dar frecvențele diferite sunt recepționate de receptori diferiți. Astfel, corpusculii Pacini pot analiza vibrațiile cu frecvență cuprinsă între 60—500 Hz, deoarece răspund rapid la deformările țesuturilor și conduc prin fibre de tip A beta (30—60 m/s). Vibrațiile până la 80 Hz excită alți receptori tactili — corpusculii Meissner, Merkel, organele Ruffini.

O remarcă specială merită *mecanoreceptorii ultrasensibili*. Aici intră *corpusculii Pacini* din mezenterul, pancreasul și pernițele picioarelor de pisică, *corpusculii Grandry și Herbst* din membrana interdigitală și pielea ciocului păsărilor acvatice sau de pe limba ciocănitoarelor și *organele Eimer* de pe botul cârtiței.

Cu ajutorul corpusculilor Pacini o pisică poate detecta vibrațiile provocate de mișcarea unui șoarece.

Corpusculii Grandry și Herbst ai păsărilor acvatice asigură detectarea vibrațiilor transmise prin apă. Barbotajul, pe care-l face gâsca

în apă, reprezintă sursa unor trenuri de unde, care prin reflectare de pe diferite obiecte, pot fi recepționate și valorificate de animal în comportamentul de căutare a hranei.

Corpusculii Herbst de pe limba ciocănitoarei permit înregistrarea rezonanței lemnului lovit cu ciocul și detectarea fantelor din lemn, din care pasărea scoate insecte ascunse.

Organul Eimer permite detectarea râmelor sau a insectelor ce se deplasează în sol. De asemenea, cu ajutorul undelor reflectate, produse de mișcările de săpat, animalul poate primi informații cu privire la starea solului în care urmează să fie săpată galeria.

8.2. SIMȚUL POZIȚIEI

Termenul „simțul poziției" poate fi împărțit în 2 subtipuri: *1) poziția statică,* ce înseamnă recunoașterea conștientă a orientării diferitelor segmente corporale unele în raport cu altele și *2) chinestezia,* care înseamnă recunoașterea conștientă a vitezei de deplasare a diferitelor segmente corporale.

8.2.1. RECEPTORII SIMȚULUI POZIȚIEI

Poziția statică și chinestezia este apreciată pe baza informațiilor primite din diverse zone corporale (v. fig. 69), cuprinzând terminațiile senzitive de la nivelul capsulelor și ligamentelor articulare, receptorii tegumentari și din țesuturile profunde din apropierea articulațiilor și, probabil, fusurile neuromusculare care măsoară lungimea mușchiului.

La nivelul capsulelor și a ligamentelor articulației există 3 tipuri majore de receptori: *1)* terminațiile nervoase similare cu organele terminale Ruffini, care se excită puternic în cazul mișcărilor brusce ale articulațiilor; ele se adaptează ușor la început, dar după aceea transmit semnale continuu (v. fig. 64); *2)* al doilea tip de terminații seamănă cu organele tendinoase Golgi, care se găsesc în ligamentele din jurul articulațiilor; *3)* în țesuturile din jurul articulatiilor se află un număr redus de corpusculi Pacini. Ei se adaptează foarte repede și, probabil, permit aprecierea vitezei de deplasare a articulațiilor.

Terminațiile nervoase libere, din grupa C de fibre, existente la nivelul articulațiilor, sunt detectori de durere de la acest nivel.

Excitantul specific al acestor receptori este reprezentat prin *unghiul articulației* și *viteza de mișcare* (fig. 68).

Semnalele chinestezice sunt transmise în nervii periferici prin fibre de tip A beta. Aceasta permite o informare rapidă a creierului referitor la poziția exactă a segmentelor corporale, ceea ce face posibil controlul ulterior al mișcării.

După S c h m i d t, fusurile neuromusculare și corpusculii tendinoși Golgi ar fi implicați în *simțul forței,* simț ce ar fi deservit și de alți receptori decât cei menționați.

Se pare că diferite calități ale sensibilității poziției rezultă din integrarea la nivelul SNC a aferențelor provenite prin activarea simultană a sistemelor receptoare indicate în figura 69, cu semnale ce provin din

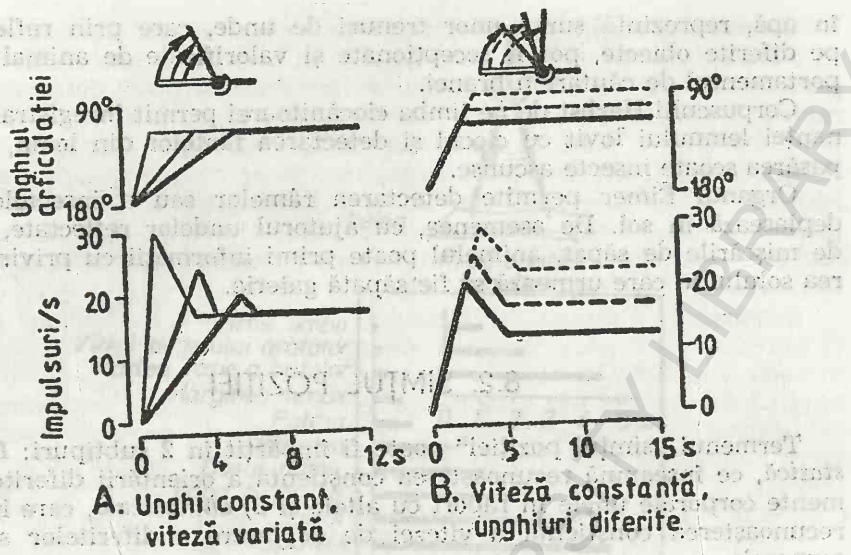


Fig. 68. Excitantul receptorilor de la nivelul articulațiilor. *A* — în cazul celor 3 viteze diferite, receptorul răspunde inițial cu o salvă de impulsuri, a căror frecvență este proporțională cu viteza. După efectuarea mișcării, receptorul continuă să descarce cu frecvență independentă de viteza avută anterior. Dacă articulația se deplasează final în poziții diferite (*B*), faza inițială de răspuns prezintă o creștere identică, dar rata finală este diferită în funcție de unghiul articulației. Deci, rata de descărcare a receptorului reflectă atât unghiul articulației, cât și viteza de deplasare (după B o y d, R o b e r t s).

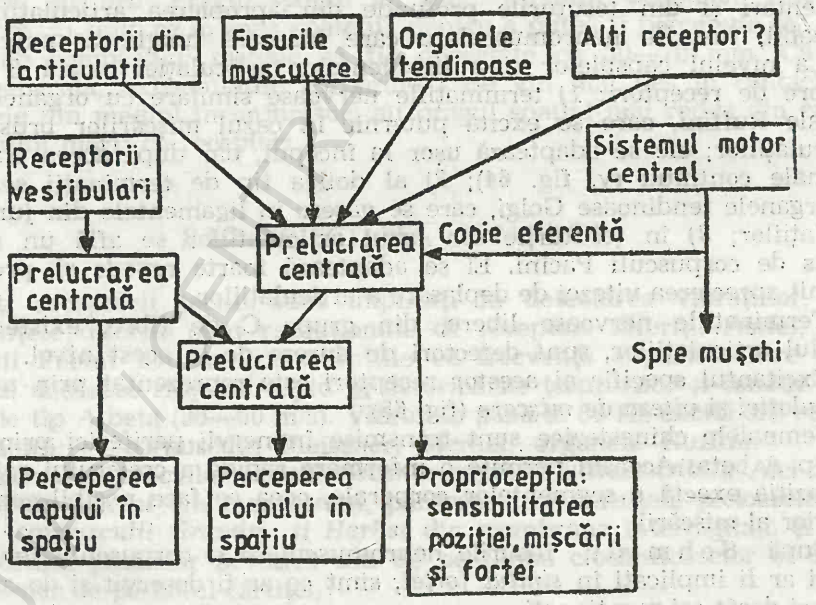


Fig. 69. Originea senzațiilor proprioceptive. Semnalele aferente de la proprioceptori sunt integrate cu copiile eferente motoare, permițând perceperea poziției, mișcării și a forței. Informațiile de la organul vestibular, împreună cu proprioceptorii, contribuie la perceperea corpului în spațiu (după S c h m i d t).

surse nesenzoriale, cum ar fi sistemul motor central. Acesta transmite o *copie eferentă* a semnalelor spre mușchi, care va interacționa cu aferențele din proprioceptori. Copiile aferente dau informații prealabile, referitoare la activitatea musculară intenționată și la mișcările ce vor apărea.

Caracterul conștient al *poziției corpului în spațiu* este puternic ancorat în noi și pare a fi independent de semnalele aferente de la proprioceptori. De exemplu, după amputarea unui membru, majoritatea subiecților îl mai „simt" uneori pentru tot restul vieții; pot apărea iluzii de mișcare a membrului fantomă, ca rezultat al copiei eferente; în alte cazuri subiectul îl simte fixat în aceeași poziție. Pot apărea și dureri ale membrului fantomă, greu curabile.

8.3. CĂILE SENSIBILITĂȚII SOMATICE MECANORECEPTIVE

Semnalele senzoriale din segmentele somatice ale corpului pătrund în măduva spinării prin rădăcinile posterioare ale nervilor spinali. Pătrunzând în măduvă, axonii neuronilor pseudounipolari din ganglionii spinali, care constituie protoneuronul căilor senzitive, se separă într-o porțiune mediană și una laterală (fig. 70). Majoritatea fibrelor din porțiunea mediană pătrund direct în cordoanele posterioare și străbat întreaga măduvă, în timp ce porțiunea laterală pătrunde în măduvă și urcă 1—6 segmente sau coboară 1—2 segmente, după care sinapsează cu deutoneuronul din coarnele posterioare. Axonul acestuia se încrucișează în zona anterioară a substanței cenușii — comisura cenușie anterioară —, trece de partea opusă în cordoanele anterolaterale, unde intră în alcătuirea fasciculelor spinotalamice anterolaterale.

Cordoanele posterioare sunt alcătuite din fibre nervoase groase, mielinizate, care conduc semnalele cu viteză mare (30—110 m/s). Ele păstrează o distribuție spațială a fibrelor în raport cu originea lor de pe suprafața corpului: fibrele ce provin din părțile inferioare ale corpului sunt situate median, în timp ce fibrele ce pătrund în cordoanele posterioare din etajele superioare ale corpului. formează straturi succesive spre partea laterală a cordoanelor posterioare.

Fasciculul spinotalamic este alcătuit, cu precădere, din fibre mai subțiri, care conduc semnalele cu viteză mică (8—40 m/s). De asemenea, orientarea spațială este mai slab evidentă. Datorită acestor diferențe, cele două sisteme de conducere — cordoanele posterioare și fasciculul spinotalamic — transmit semnale ce vor da naștere la senzații diferite. Astfel, prin cordoanele posterioare este transmisă: *1)* sensibilitatea tactilă, ce este condusă foarte rapid; *2)* sensibilitatea ce necesită un înalt grad de localizare a stimulului și o gradare fină a intensității lui; *3)* sensibilitatea vibratorie (fazică); *4)* simțul poziției; *5* sensibilitatea ce semnalizează mișcarea pe suprafața corpului.

Prin sistemul spinotalamic sunt conduse semnalele: *1)* dureroase; *2)* sensibilitatea termică; *3)* sensibilitatea tactilă „crudă" (neprelucrată), cu posibilități mai reduse de localizare și de apreciere a intensității stimulului; *4)* semnalele de mâncărime și de gâdilat; *5)* excitațiile sexuale.

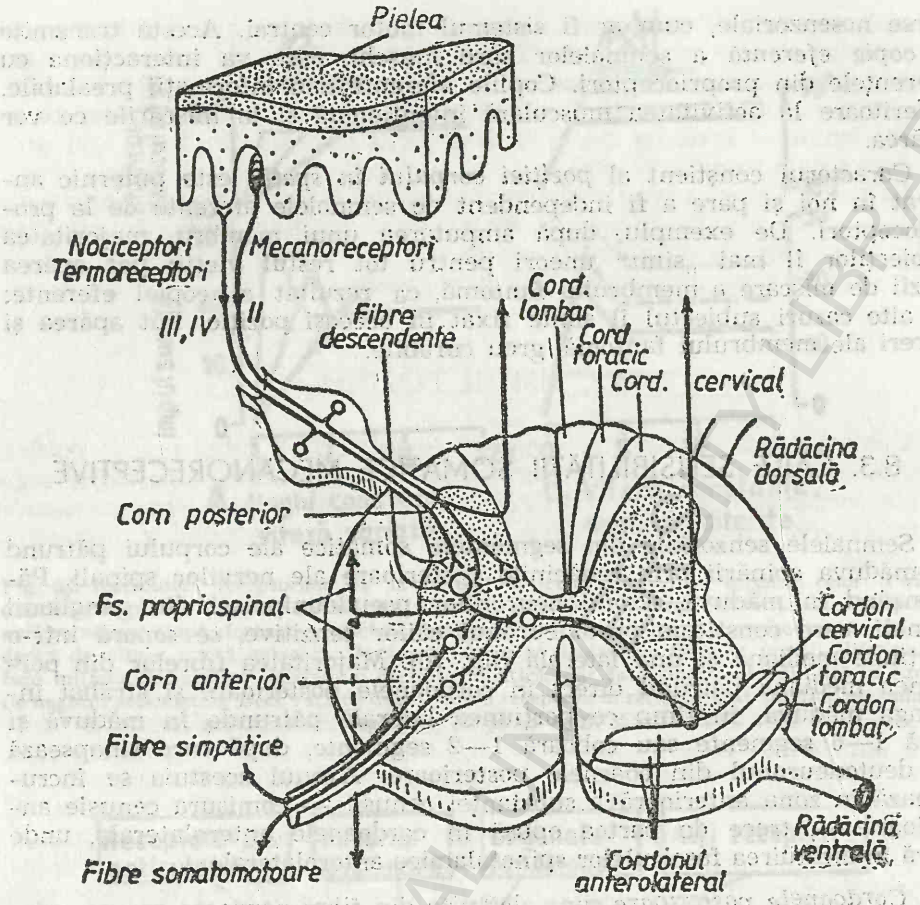


Fig. 70. Căile sensibilității exteroceptive:

Aferențele care pătrund prin rădăcina posterioară fac sinapsă cu deutoneuronul din cornul posterior ale căror eferențe pot lua 4 trasee: ele „sinapsează" cu neuronii somato- și viscero-motori; dau naștere la fasciculul fundamental (propriospinal), sau formează fasciculul spinotalamic anterolateral. Colateralele fibrelor din grupa II pătrund în cordonul posterior formând fasciculele Goll și Burdach. Sunt indicate două influențe inhibitorii asupra neuronilor din coarnele posterioare; ele acționează prin căi descendente, realizând inhibiții pre- și postsinapsice și neuroni inhibitori intercalari. În partea dreaptă se observă dispoziția topografică a fasciculelor ascendente la nivelul măduvei spinării: Cord. — cordon (după S c h m i d t).

Calea spinocervicală. Multe colaterale desprinse de pe fibrele groase ale protoneuronilor „sinapsează" în stratul IV al măduvei spinării și zonele adiacente ale acestui strat (din cornul posterior), de unde pleacă axonii deutoneuronilor ce se grupează în *fasciculul spinocervical,* localizat în partea posterioară a cordoanelor laterale (fig. 71). El urcă până în zona cervicală a măduvei sau chiar până la nivelul bulbului, unde „sinapsează" în nucleul cervical lateral al măduvei sau în nucleii Goll și Burdach din bulb. Axonii celui de-al 3-lea neuron se încrucișează, după care se atașează lemniscului median. Prin fasciculele cordoanelor

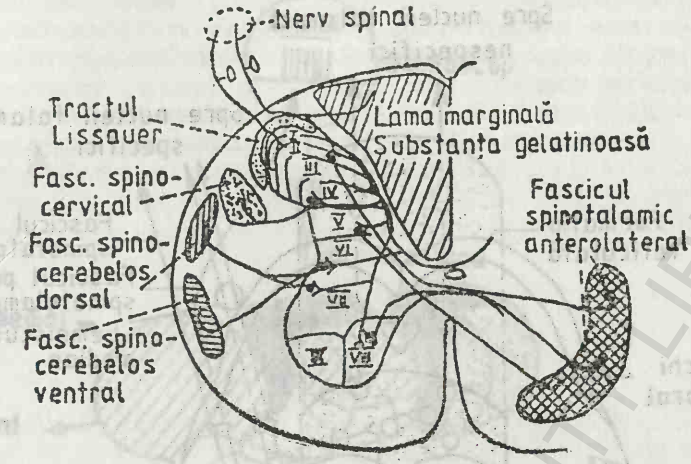


Fig. 71. Secțiunea transversală prin măduvă, cu indicarea straturilor celulare I—IX și a căilor ascendente.

posterioare sunt conduse îndeosebi semnalele de la receptori rapid adaptabili (corpusculii Pacini, Meissner ai foliculului pilos), în timp ce semnalele preluate de la receptorii mai lent adaptabili (discurile Merkel, sau receptorii Ruffini ce asigură simțul poziției statice), sunt transmise prin fasciculele spinocervicale.

În figura 72 sunt redate schematic căile anatomice ale sensibilității exteroceptive și ale simțului poziției. După cum se observă în figura 72, fasciculul Goll și Burdach „sinapsează" în nucleii bulbari Goll și Burdach, după care are loc decusația senzitivă și prin lemniscul median semnalele proiectează în nucleii talamici specifici din complexul ventrobazal, format din nucleul ventroposterolateral (VPL) și ventroposteromedian (VPM) numit și *nucleul arcuat*. Partea mai veche filogenetic a fasciculului anterolateral (*fs* — spinoreticulat) proiectează în formația reticulată din trunchiul cerebral și în nucleii talamici nespecifici *(fs. paleospinotalamic). Fasciculul neospinotalamic,* filogenetic mai nou, proiectează în nucleii talamici specifici. El se consideră că aparține sistemului lemniscal.

La nivelul trunchiului cerebral se atașează de lemniscul median fibrele senzitive ale nervului V, care îndeplinesc pentru zona capului funcția cordoanelor posterioare medulare pentru restul corpului.

În aceleași căi ascendente se găsesc și *fibre descendente,* centrifuge, ce pleacă din ariile corticale senzoriale corespunzătoare (v. fig. 70). Ele ajută la redarea fidelității semnalelor transmise, prin fenomenul de facilitare, și în controlul cantității de informație ce poate pătrunde în scoarța cerebrală.

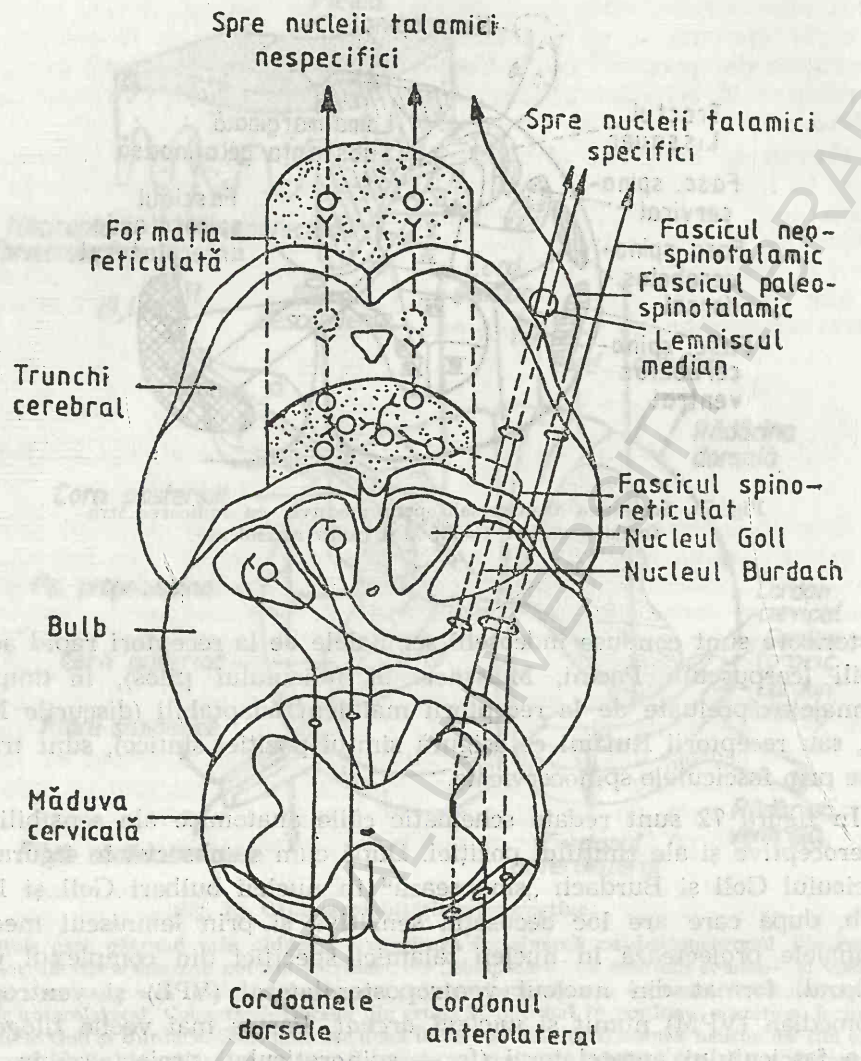


Fig. 72. Căile ascendente medulare. Fibrele din cordoanele posterioare, după sinapsă în nucleii Goll și Burdach se încrucișează și formează lemniscul median, ce se termină în nucleii talamici specifici. Partea mai veche filogenetic a fs. anterolateral proiectează în formația reticulată (fasc. spinoreticulat) și în n. talamici nespecifici (fasc. paleospinotalamic).

8.3.1. TALAMUSUL

Talamusul reprezintă ultimul releu al căilor sensibilității (cu excepția olfacției). Funcțional, cuprinde 4 grupe de *nuclei (n): specifici, nespecifici, motori* și *de asociație* (fig. 73).

Nucleul VPL, în care proiectează lemniscul medial și fasciculul neospinotalamic, face parte din *n. specifici de releu,* alături de corpii geniculați (proiecția căilor vizuale și auditive) și n. arcual (proiecția căii

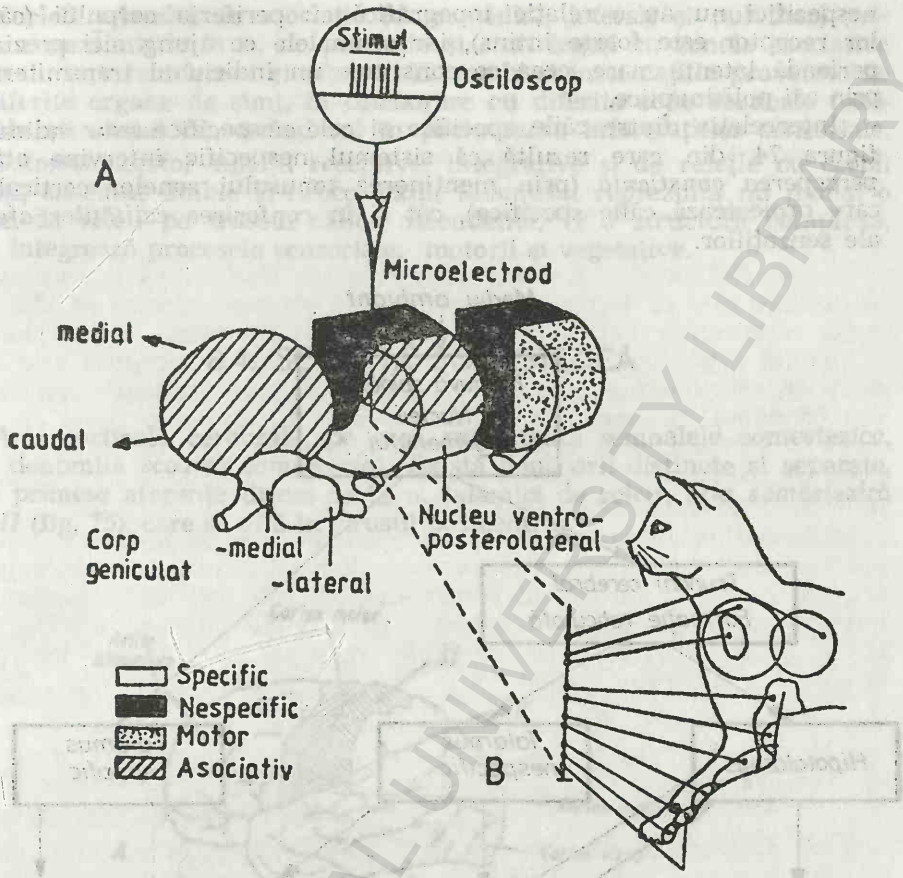


Fig. 73: *A* — subdiviziunile talamusului. Se observă cele 4 grupe de nuclei. Osciloscopul înregistrează activitatea unui neuron. N. VPL — n. ventroposterolateral. *B* — mărimea câmpului receptor al celor 10 neuroni. Cu cât ne apropiem de vârful labei, mărimea câmpului receptor diminuează, ceea ce reprezintă o premisă a creşterii puterii de rezoluţie spaţială (după S c h m i d t).

gustative). Nucleul VPL primeşte semnale şi din aria somestezică corticală, din lobii frontali şi hipotalamus prin fasciculul medial prozencefalic, din formaţia reticulată mezencefalică şi nucleii talamici nespecifici, care controlează activitatea globală a scoarţei cerebrale.

Nucleul VPL prezintă o organizare *somatotopică*, capul fiind proiectat în partea mediană a complexului, iar porţiunea caudală a corpului — în partea laterală a complexului. Fiecare neuron din cadrul nucleului este excitat de un singur receptor.

Fibrele care sinapsează la acest nivel alcătuiesc *căile specifice*, adică acele căi specializate în conducerea unui singur tip de sensibilitate. Sensibilitatea poate fi condusă şi prin intermediul formaţiei reticulate spre care converg colaterale de pe toate căile specifice, sau în care se termină fascicule speciale cum este fs. spinoreticulat. Aceste căi polimodale formează *căile nespecifice de conducere*, care la nivelul talamusului se termină în *n. talamici nespecifici* (intralaminari; ai liniei mediane; reticulat). Ei reprezintă prelungirea talamică a formaţiei reticulate. Nucleii

nespecifici nu au o relație topografică cu periferia corpului (câmpul lor receptor este foarte întins), iar semnalele ce ajung aici prezintă o perioadă latentă mare, ceea ce constituie un indiciu al transmiterii lor prin căi polisinaptice.

Interrelația dintre căile specifice și cele nespecifice este indicată în figura 74, din care rezultă că sistemul nespecific intervine atât în *perceperea conștientă* (prin menținerea tonusului zonelor corticale pe care proiectează căile specifice), cât și în conferirea *calităților afective* ale senzațiilor.

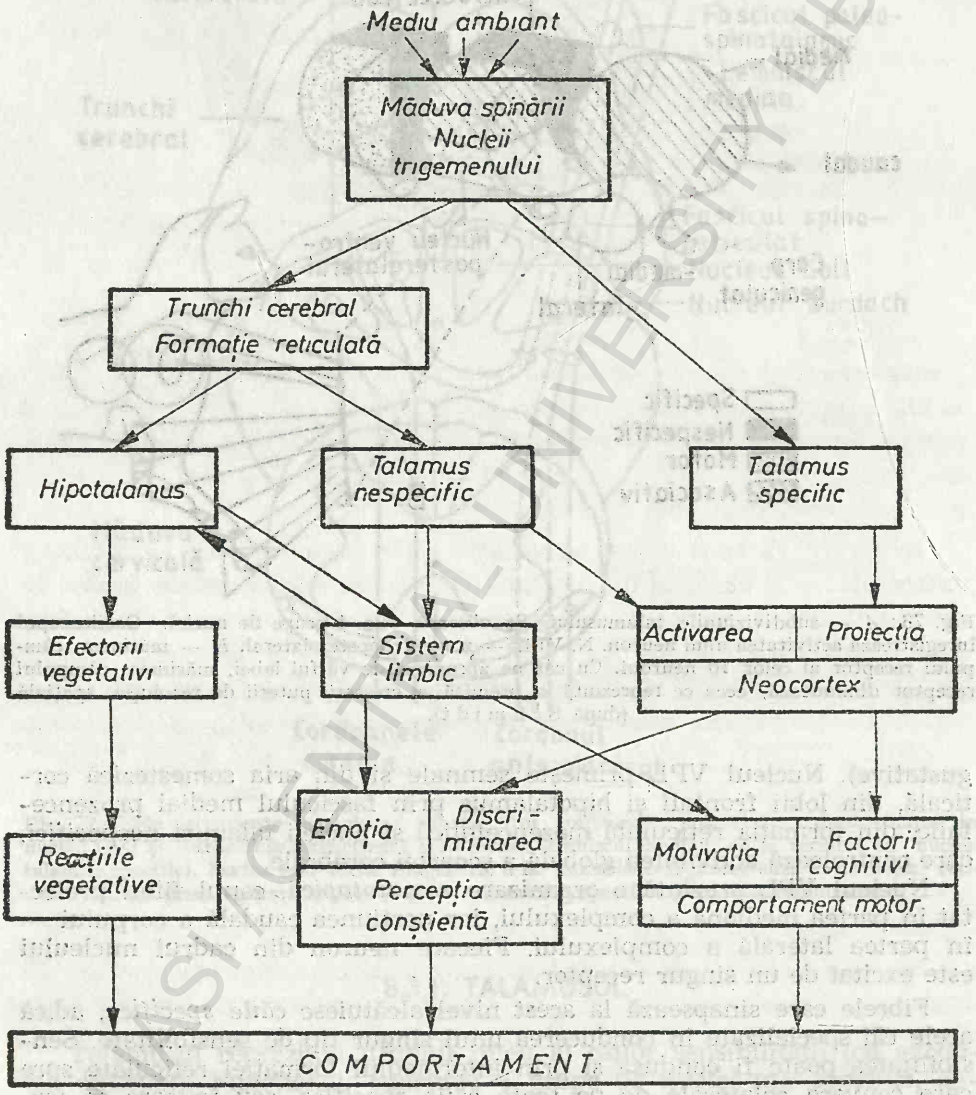


Fig. 74. Interrelația sistemului specific și nespecific în producerea a 3 categorii de comportamente: percepția conștientă, comportamentul motor și reacțiile vegetative. Proiecția specifică furnizează informații cu privire la obiectul percepției (localizare, mărime, timp de acțiune). Sistemul nespecific determină activarea generalizată a scoarței, ceea ce reprezintă o condiție a percepției și activează sistemul limbic (după S c h m i d t).

Nucleii talamici de asociație (dorsomedial, laterali și pulvinar) primesc conexiuni de la n. de proiecție și sunt legați cu zonele asociative corticale în sens aferent și eferent. Ei combină informațiile provenite de la diferite organe de simț, în colaborare cu diferite zone corticale (senzoriale și asociative), având rol în prelucrarea informațiilor senzoriale.

Datorită acestor funcții receptive, integrative și de relație cu corpii striați, sistemul limbic și neocortexul, talamusul reprezintă nu numai o stație de releu pe traseul căilor ascendente, ci o structură complexă, care integrează procesele senzoriale, motorii și vegetative.

8.4. SCOARȚA SOMESTEZICĂ

Aria corticală cerebrală, pe care proiectează semnalele somestezice, este denumită *scoarța somestezică*. Există două arii distincte și separate, care primesc aferențe direct de la n. talamici de releu: *aria somestezică I și II* (fig. 75), care se află în girusul postcentral.

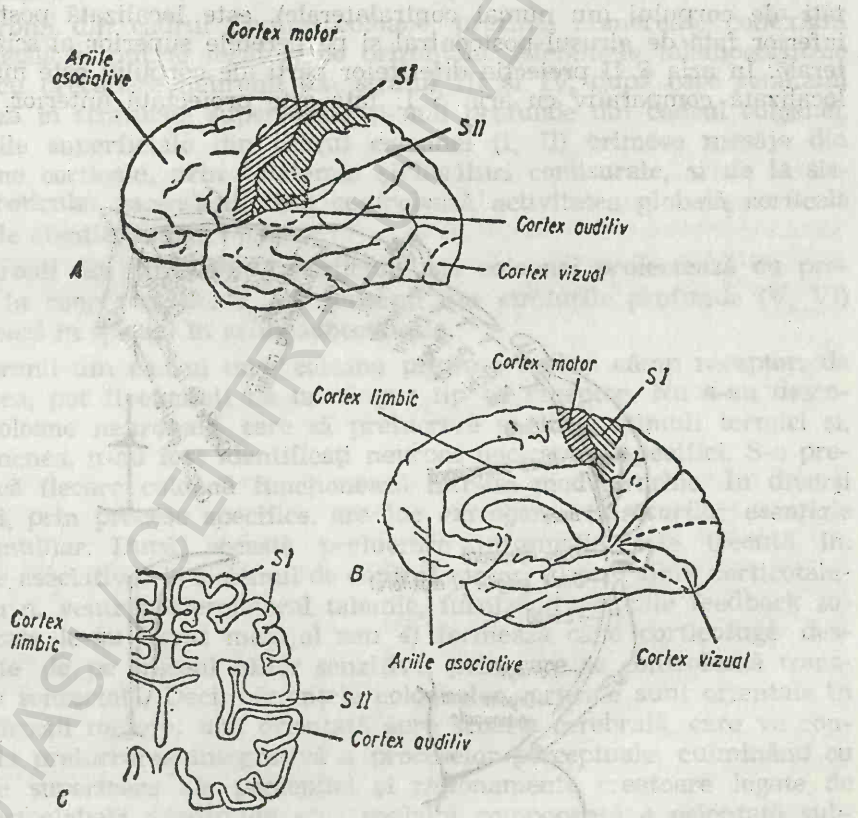


Fig. 75. Ariile senzoriale primare corticale văzute de pe fața externă (*A*), internă (*B*) sau în secțiune frontală în planul girusului postcentral (după Schmidt).

Desenarea diferitelor zone somestezice ale corpului pe aria de proiecție din parietala ascendentă (homunculus senzitiv (fig. 76) arată că *proiecția corpului este răsturnată, contralaterală* și *disproporționată*. Se observă că zonele receptive ale corpului (mâna, buzele, fața), foarte pronunțat discriminative în procesul de recepție, care conțin un mare număr de receptori pe suprafață, sunt foarte bogat reprezentate în scoarța cerebrală. La pisică și șobolan, gura și nasul ocupă o zonă mare de proiecție, în timp ce membrul anterior, o zonă relativ mică comparativ cu primatele.

La nivelul ariei *S* I există și o separare topografică a sensibilității kinestezice de cea tactilă. În profunzimea șanțului central se află proiecția receptorilor musculari, din tendoane și receptorii de întindere de la nivelul articulațiilor. Aria de proiecție a acestor receptori este adiacentă cu aria motorie localizată anterior, prin care semnalele kinestezice pot contribui la coordonarea funcției motorii. Posterior ariei de proiecție kinestezică se află proiecția receptorilor tactili lent adaptabili, urmată de proiecția receptorilor tactili rapid adaptabili, și în continuare, proiecția semnalelor care pleacă din periost, fascii și articulații.

Aria *S* II, în care semnalele somestezice ajung de la aria *S* I și din nucleii talamici VPL și ventroposteromedian (VPM) de pe ambele jumătăți ale corpului (nu numai contralaterale), este localizată posterior și inferior față de girusul postcentral și pe peretele superior al scizurii laterale. În aria *S* II proiecția diferitelor părți ale corpului este mai puțin localizată comparativ cu aria *S* I: fața este proiectată anterior, brațele

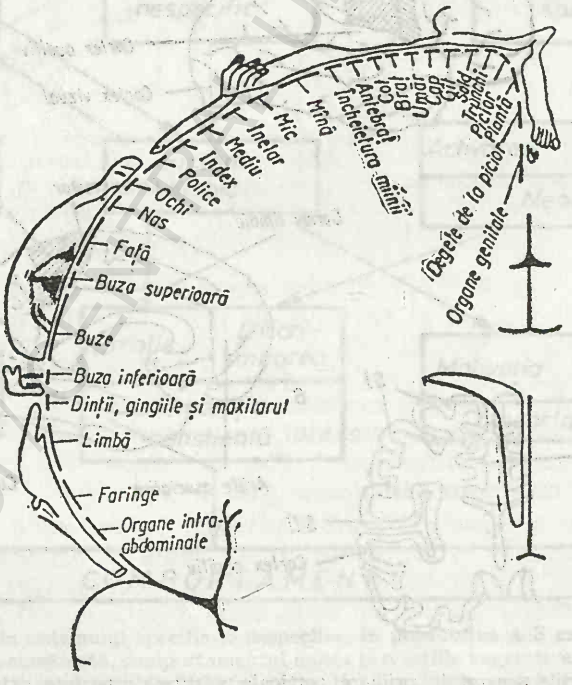


Fig. 76. Homunculus senzitiv la om (după Penfield, Rasmussen).

la mijloc iar picioarele, posterior. Ablația unor porțiuni din *S* II nu produce deficiențe senzoriale decelabile. Rolul ei în percepția senzorială rămâne neclar. Stimularea ariei *S* II determină uneori mișcări complexe ale corpului, ceea ce sugerează că ea ar putea avea un rol în controlul senzorial al mișcărilor coordonate, bilaterale ale corpului.

8.4.1. ORGANIZAREA COLUMNARĂ A CORTEXULUI SOMESTEZIC

Cortexul somestezic prezintă o organizare columnară (sub formă de coloane), care sunt orientate perpendicular pe suprafața scoarței, de-a lungul celor 6 straturi corticale, având un diametru de 0,33—1 mm. Fiecare coloană conține cca 100.000 neuroni. Organizarea columnară a fost descoperită inițial de Mountcastle la nivelul ariei *S* I, iar ulterior a fost identificată în toate zonele corticale (motorii, senzitive și de asociație).

Neuronii din cadrul fiecărei coloane, prezintă numeroase conexiuni pe verticală și puține legături pe orizontală. Aferențele talamocorticale excită cu precădere neuronii din stratul III și IV, după care semnalul difuzează în straturile superficiale și mai profunde din cadrul coloanei. Straturile superficiale din cadrul coloanei (I, II) primesc mesaje din alte zone corticale, prin colaterale și legături comisurale, și de la sistemul reticulat ascendent, care controlează activitatea globală corticală legată de atenție, somn, veghe.

Neuronii din straturile superficiale ale coloanei proiectează cu precădere în zonele corticale, iar neuronii din straturile profunde (V, VI) proiectează în special în ariile subcorticale.

Neuronii din cadrul unei coloane prezintă același câmp receptor; de asemenea, pot fi excitați de un singur tip de receptor. Nu s-au descoperit coloane neuronale, care să prelucreze exclusiv stimuli termici și, de asemenea, n-au fost identificați neuroni nociceptivi specifici. S-a presupus că fiecare coloană funcționează într-un mod ierarhic. În diverși neuroni, prin procese specifice, are loc *extragerea trăsăturilor esențiale* ale stimulilor. După această prelucrare informația este trecută în: *1)* ariile asociative; *2)* sistemul de control motor; *3)* prin fibre corticotalamice în n. ventroposterolateral talamic, furnizând semnale feedback zonelor care le-au livrat mesajul sau *4)* formează căile corticofuge descendente de pe traseul căilor senzitive, prin care se controlează transmiterea senzorială. Deci, eferențele coloanelor corticale sunt orientate în două direcții majore: una orientată spre scoarța cerebrală, care va contribui la prelucrarea integrativă a proceselor perceptuale, culminând cu nivelele superioare ale percepției și raționamente creatoare legate de imaginea globală a corpului etc.; cealaltă componentă e orientată subcortical, influențând direct sau indirect receptorii și semnalele senzitive ascendente, sau afectând direct ori indirect funcția sistemului ce controlează activitatea motorie.

8.4.2. ROLUL ARIEI S I

Folosind metoda extirpărilor extinse ale ariei S I, s-au constatat următoarele deficiențe: 1) imposibilitatea localizării precise a senzațiilor în diferite părți ale corpului; totuși o localizare grosieră poate fi făcută, ceea ce arată că talamusul sau alte zone corticale în afara ariei S I pot efectua un grad de localizare; *2)* imposibilitatea stabilirii gradului de presare a corpului sau a greutății obiectelor; *3)* imposibilitatea recunoașterii obiectelor după pipăit; *4)* imposibilitatea diferențierii fine a temperaturii; *5)* imposibiltatea recunoașterii orientării relative a diferitelor părți ale corpului (simțul poziției).

8.5. ARIA ASOCIATIVĂ SOMATICĂ

Ariile 5, 7 ale lui Brodmann, localizate în lobul parietal în spatele ariei *S* I, indeplinesc un rol important în descifrarea informațiilor senzoriale ce pătrund în zona *S* I. Aceste zone formează *ariile asociative somatice.*

Excitarea electrică a ariilor asociative pot induce, uneori, apariția unor senzații somatice complexe, cum ar fi „simțirea" unui anume obiect (cuțit, minge etc.). Se pare că aceste arii combină informațiile ce provin din aria S I, în vederea descifrării sensului. Ea poate realiza aceste funcții pe baza informațiilor pe care le primește de la: *1)* aria S I; *2)* complexul ventrobazal talamic; *3)* alte arii talamice ce primesc proiecții din complexul ventrobazal; *4)* cortexul vizual și *5)* cortexul auditiv.

Extirparea ariilor asociative determină pierderea capacității de a recunoaște obiectele complexe cu ajutorul simțului tactil. Extirparea unilaterală a ariilor asociative, face ca omul să uite de existența părții contralaterale a corpului. Acest deficit senzorial se numește *amorfosinteza.*

8.6. SENSIBILITATEA TERMICĂ

La mamifere, cele două calități ale termorecepției — de *cald* și *rece* — sunt deservite de terminații nervoase libere: receptorii de rece sunt reprezentați prin fibre mielinizate subțiri (grupa III), situate chiar sub stratul epitelial la adâncimea de circa 0,17 mm, iar receptorii de cald, prin fibre nomielinizate (grupa IV), situate mai profund (cifra 0,3 mm). Prin blocanți selectivi, este posibilă împiedicarea apariției senzațiilor de cald sau rece, ceea ce reprezintă un argument că cele 2 calități termice, sunt deservite de receptori diferiți. Ei servesc nu numai ca senzori pentru sensibilitatea termică conștientă, ci participă și în reacțiile de termoreglare alături de termoreceptorii centrali din hipotalamus, măduva spinării, formația reticulată din zona laterală a bulbului.

Densitatea receptorilor pentru rece este, de regulă, de 3—10 ori mai mare decât a celor de cald. Astfel, pe buze există 15—25 puncte de rece pe cm^2, pe degete există 3—5 puncte/cm^2 și numai 0,4 puncte de cald. Densitatea maximă a punctelor de rece se află pe față. Regiunile păroase

ale capului și limba sunt foarte puțin sensibile la cald. Există regiuni corporale care posedă un singur tip de termoreceptori, ca, de exemplu, mucoasa conjunctivală, penisul (cu excepția coroanei). Esofagul, stomacul, rectul sunt sensibile la temperaturi extreme.

Excitantul specific, atât pentru cald cât și pentru rece, este *variația de temperatură*. Există și păreri după care termosenzorii n-ar fi excitați direct de temperatură, ci de modificarea reacțiilor chimice de la nivelul receptorilor, cauzată de temperatură. Pragul de excitare pentru receptorii de rece reprezintă o scădere a temperaturii de 0,004°C/s, iar pentru receptorii de cald — o creștere a temperaturii de 0,001°C/s, cu condiția ca variația să dureze cel puțin 2 și respectiv 3 s.

Termoreceptorii nu înregistrează temperatura obiectelor ca atare (nu funcționează ca niște termometre), ci temperatura pielii la adâncimea la care sunt situați. Aceasta explică de ce un obiect de metal și unul de lemn, având aceeași temperatură, nu par la fel de reci sau de calde (cele de metal conduc mai repede căldura sau frigul).

Senzația termică apărută în urma schimbării temperaturii depinde de: *1)* temperatura inițială a pielii; *2)* viteza de schimbare a temperaturii; *3)* mărimea zonei corporale afectată de stimul. În cazul în care se stimulează o zonă corporală întinsă, semnalele termice se sumează. Într-adevăr, putem sesiza o variație termică de ordinul a 0,01°C, când ea acționează asupra întregii suprafețe corporale, în timp ce temperaturi de 100 ori mai mari s-ar putea să nu fie sesizate, dacă ele vor acționa asupra unei zone restrânse. În acest din urmă caz frigul ar putea determina apariția răcelilor, deoarece semnalele termice nu ating valoarea pragului de excitare a mecanismelor termoreglatoare.

Adaptarea receptorilor. Termoreceptorii prezintă un mare grad de adaptabilitate, ceea ce explică variația în timp a senzației termice după scufundarea sau ieșirea corpului din apă cu o anumită temperatură. Totuși, deoarece ei nu se adaptează până la stingere, ci răspund într-o oarecare măsură și la starea termică staționară, senzația termică persistă, cu intensitate mai redusă, chiar după expuneri îndelungate la diferite temperaturi. Modul cum reacționează termoreceptorii la variația temperaturii este indicat în figura 77.

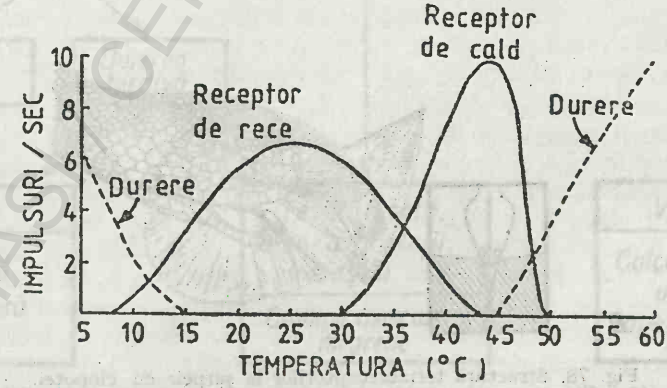


Fig. 77. Frecvența descărcărilor termoreceptorilor de cald, de rece și a fibrelor dureroase la variații termice (după Zotterman).

Termoreceptori există și la animale poikiloterme. Șarpele cu clopoței prezintă termodetectori în zona capului, sensibili la razele infraroșii (fig. 78). Cu ajutorul lor poate localiza prezența unui animal cu sânge cald la distanță de 40 cm, cu condiția ca temperatura prăzii să fie cu 10°C superioară mediului ambiant. Tot cu ajutorul termosenzorilor țânțarii descoperă prezența prăzii cu sânge cald.

La pești, există termosenzori în sistemul liniei laterale. Ampulele Lorenzini de la elasmobranhii reacționează la rece.

Calea de conducere a termosensibilității. După pătrunderea în măduva spinării semnalele termice sunt conduse câteva segmente în sus sau în jos prin tractul Lissauer, după care fac sinapsă în straturile I, II și III din cornul posterior medular. Axonii deutoneuronilor după încrucișare formează porțiunea laterală a fasciculelor spinotalamice anterolaterale și se termină în: *1) formația reticulată* a trunchiului cerebral și *2) complexul ventrobazal* talamic. De la nivelul nucleilor talamici, un număr redus de fibre proiectează în *aria somestezică* corticală.

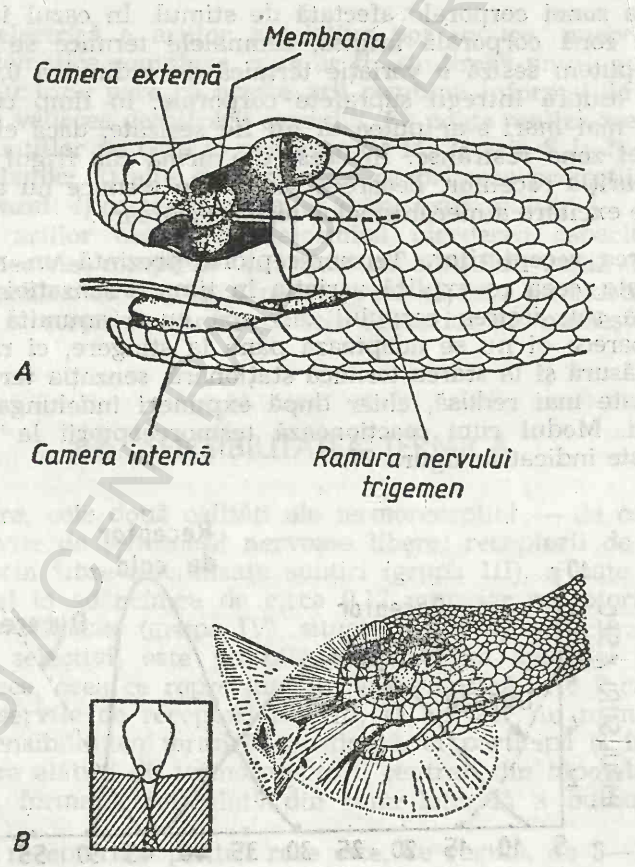


Fig. 78. Structura termoreceptorilor la șarpele cu clopoței. În *B* se observă posibilitatea de localizare a sursei de radiații infraroșii.

8.7. SENSIBILITATEA DUREROASĂ

Durerea îndeplinește o funcție de protecție specială, indispensabilă unei vieți normale, informând organismul asupra apariției în mediul lui de viață a unor agenți nocivi, care compromit integritatea și capacitatea sa funcțională.

Sensibilitatea dureroasă (nociceptivă) poate fi subdivizată într-un număr de calități, în funcție de locul de origine și caracterul durerii (fig. 79).

8.7.1. RECEPTORII ALGICI (NOCICEPTORII)

Histologic, nociceptorii sunt terminații nervoase libere (diferite de mecanoreceptori puri sau termoreceptori puri) formate din fibre mielinizate (grupa III cu viteză de conducere de circa 11 m/s) sau nemielinizate (grupa IV cu viteză de circa 1 m/s). Un stimul nociv generează o senzație dureroasă dublă: o *durere rapidă*, intensă și mai bine localizabilă și o *durere lentă*, cu caracter mai difuz, de arsură, care apare cu latență mai mare. Durerea rapidă este condusă prin fibre din grupa III (A delta).

Densitatea receptorilor algici este foarte mare în tegument, ceea ce conferă o capacitate mare de discriminare a localizării senzațiilor dureroase, spre deosebire de viscere unde densitatea este mai redusă.

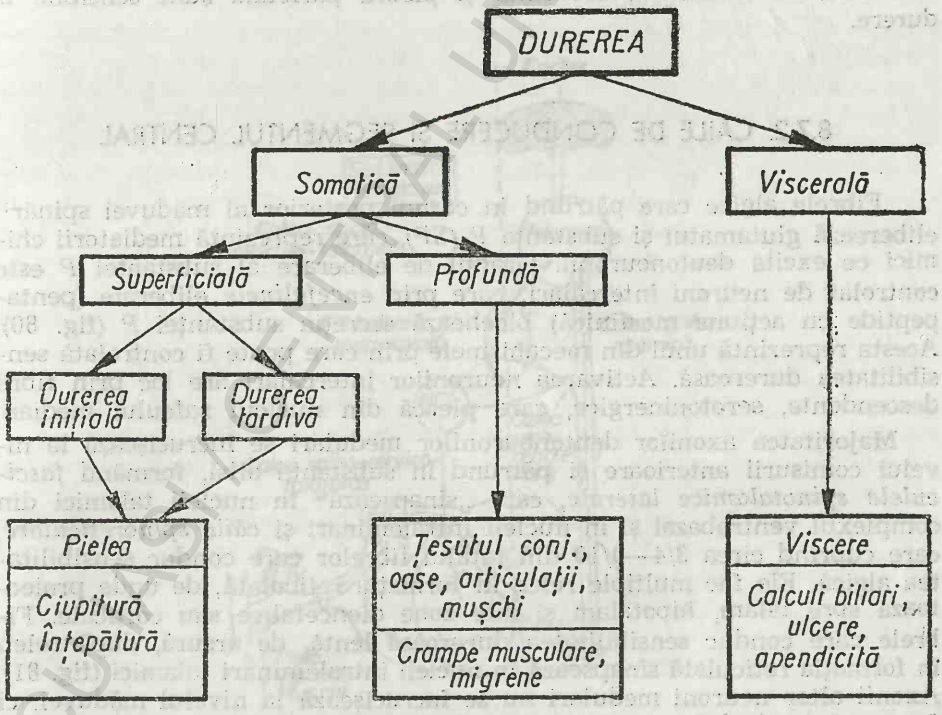


Fig. 79. Calitățile durerii, locul de origine și câteva forme specifice de durere (după Schmidt).

Spre deosebire de alți receptori, nociceptorii *nu se adaptează* de loc sau aproape de loc. De fapt, în multe cazuri, o dată cu prelungirea acțiunii agentului care a provocat durerea, pragul excitării scade (sensibilitatea crește). Această creștere a sensibilității receptorilor dureroși se numește *hiperalgezie*. Prin lipsa adaptării, nociceptorii informează continuu asupra pericolului persistenței stimulului care a provocat durerea.

Excitantul receptorilor algici este reprezentat prin diferiți *stimuli* (mecanici, termici, chimici) *de intensitate mare*. Acești stimuli determină apariția, la nivelul țesuturilor, a unor substanțe ca bradichinina, histamina, serotonina, prostaglandine, acizi, ioni de K^+ în exces, acetilcolina, enzime proteolitice etc. care sunt responsabile de excitarea receptorilor dureroși. Într-adevăr, aceste substanțe acționează în doze infime și pot fi găsite în piele după aplicarea unui stimul nociv. Prin același mecanism reacționează și *nociceptorii termici*, care încep să descarce la temperatura pielii de circa 45°C.

Nociceptorii viscerali se excită prin *distensia organelor* cavitare, provocate, de exemplu, de ocluziile intestinale. Astfel, *spasmul organelor* determină durere, care deseori ia forma unor crampe ce se repetă ritmic, datorită contracțiilor ritmice ale mușchilor netezi; *leziunile chimice* ale suprafeței viscerale, ca în peritonite, provoacă durere. Durerea viscerală poate fi provocată de *anoxie* și *acumulare de cataboliți* în condițiile hipoxiei ischemice viscerale; există zone *viscerale insensibile la durere*, cum ar fi parenchimul hepatic și alveolele pulmonare. Totuși capsula hepatică și canalele biliare sunt foarte sensibile la traume și la întinderi; de asemenea, bronhiile și pleura parietală sunt sensibile la durere.

8.7.2. CĂILE DE CONDUCERE ȘI SEGMENTUL CENTRAL

Fibrele algice care pătrund în cornul posterior al măduvei spinării eliberează glutamatul și substanța *P (SP)*, care reprezintă mediatorii chimici ce excită deutoneuronii. Gradul de eliberare al substanței *P* este controlat de neuroni intercalari, care prin *encefalinele* eliberate (pentapeptide cu acțiune morfinică) blochează secreția substanței *P* (fig. 80). Acesta reprezintă unul din mecanismele prin care poate fi controlată sensibilitatea dureroasă. Activarea neuronilor intercalari are loc prin fibre descendente, serotoninergice, care pleacă din nucleul rafeului median.

Majoritatea axonilor deutoneuronilor medulari se încrucișează la nivelul comisurii anterioare și pătrund în substanța albă, formând *fasciculele spinotalamice laterale*, care „sinapsează" în nucleii talamici din complexul ventrobazal și în nucleii intralaminari și *căile spinoreticulare*, care cuprind circa 3/4—9/10 din totalul fibrelor care conduc sensibilitatea algică. Ele fac multiple relee în formația reticulată, de unde proiectează spre talam, hipotalam și alte zone diencefalice sau corticale. Fibrele care conduc sensibilitatea dureroasă lentă, de arsură, după releu în formația reticulată sinapsează în nucleii intralaminari talamici (fig. 81). Axonii altor neuroni medulari nu se încrucișează la nivelul măduvei, ci formează *fasciculul spinocervical ipsilateral*, care după sinapsă în nucleul cervical superior se încrucișează și se proiectează în talamus.

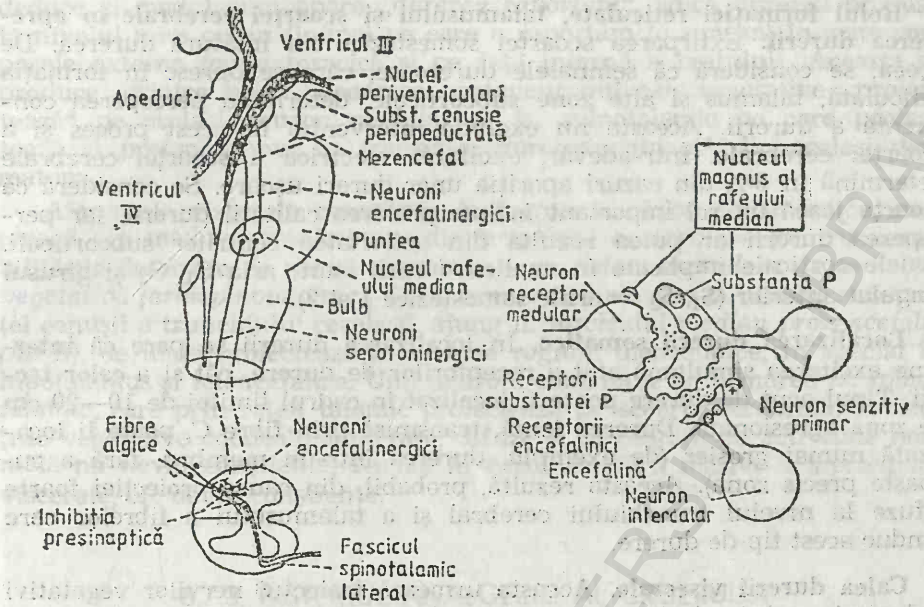


Fig. 80. În *stânga* — sistemul analgezic al creierului. În *dreapta* — mecanismul ipotetic de acțiune. Interneuronul, activat de sistemul serotoninergic, eliberează encefaline ce inhibă eliberarea *SP*, încât deutoneuronul va fi mai slab activat.

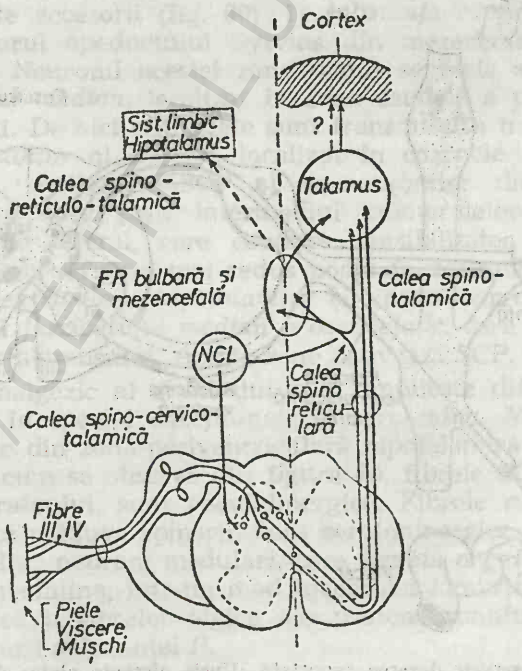


Fig. 81. Căile sensibilității dureroase: *NCL* — nucleul cervical lateral (după H ă u l i c ă și col.).

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Rolul formației reticulate, talamusului și scoarței cerebrale în aprecierea durerii. Extirparea scoarței somestezice nu înlătură durerea. De aceea, se consideră că semnalele dureroase, care se opresc în formația reticulată, talamus și alte zone subcorticale, determină perceperea conștientă a durerii. Aceasta nu exclude intervenția în acest proces și a scoarței cerebrale. Într-adevăr, excitarea electrică a scoarței cerebrale determină în 3% din cazuri apariția unor dureri ușoare. Se consideră că scoarța joacă un rol important în interpretarea calității durerii, iar perceperea durerii ar putea rezulta din activitatea centrilor subcorticali. Zonele corticale implicate în analiza durerii sunt: aria S_1, S_2 și girusul cingulat anterior (S_1, S_2 = ariile somestezice 1 și 2).

Localizarea durerii somatice. În localizarea durerii se pare că intervine excitarea simultană atât a receptorilor de durere, cât și a celor tactili. Tipul acut de durere poate fi localizat în cadrul limitei de 10—20 cm de zona agresionată. Durerea lentă, transmisă prin fibre *C*, poate fi localizată numai grosier (de exemplu, durerea într-un membru, fără a cunoaște precis zona). Aceasta rezultă, probabil, din cauza proiecției foarte difuze la nivelul trunchiului cerebral și a talamusului a fibrelor care conduc acest tip de durere.

Calea durerii viscerale. Aceasta urmează traiectul nervilor vegetativi (splanhnic, pelvic și alte căi) și pătrunde în măduva spinării prin ramurile comunicante albe ale nervilor vegetativi (fig. 82). Din figură putem

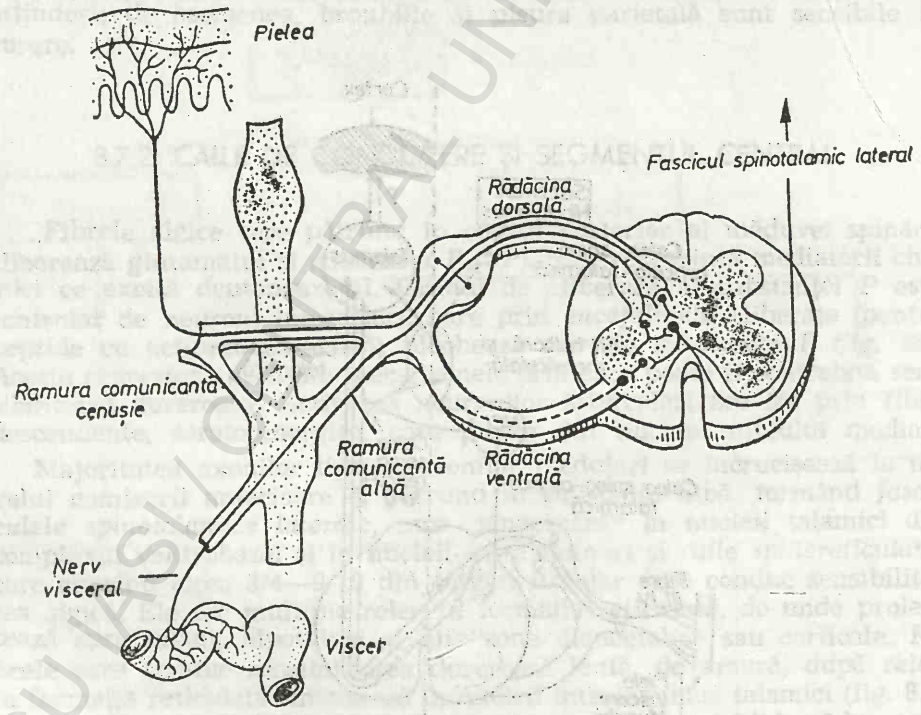


Fig. 82. Căile ce deservesc durerea raportată. Unele aferențe algice din viscere fac sinapsă cu aceiași neuroni ai fs. spinotalamic lateral, în care se termină și aferențele dureroase cutanate (după S c h m i d t).

deduce și modul cum apare *„durerea raportată"*, adică durerea produsă la nivelul unui organ (inima) pe care o raportăm (o simțim) în zone corporale externe (cutia toracică și pe fața internă a brațului). Aceasta se produce, printre altele, deoarece protoneuronul căii vegetative „proiectează" pe același neuron medular al fs. spinotalamic pe care proiectează și protoneuronul ce transmite durerea cutanată din același dermatom.

Aferențele viscerale contribuie la formarea căilor polisinaptice, care pleacă din măduva spinării sau din trunchiul cerebral — pentru sensibilitățile deservite de nervii cranieni —, ca *sistem ascendent de proiecție vegetativă (arhispinotalamic)*. După numeroase sinapse la nivelul substanței cenușii a trunchiului cerebral, ajung în *fasciculul median prozencefalic (MFB)*, de unde proiectează în diverse regiuni diencefalice, în special în hipotalamus și telencefalice. Unii neuroni contribuie la formarea *fs. spinotalamic*, care prin releu talamic proiectează pe scoarța cerebrală. Proiecțiile vegetative corticale sunt rare, difuze și în condiții de activitate normală nu devin conștiente. Numai în cazul activării masive a aferențelor viscerale, ele devin conștiente.

8.7.3. SISTEMUL ANALGEZIC AL CREIERULUI

Modul în care fiecare subiect reacționează la durere este foarte diferit. Aceasta se datorează capacității creierului de a controla aferențele semnalelor dureroase prin activarea sistemului de control, numit *sistem analgezic*. El constă din 3 componente majore la care se adaugă câteva componente accesorii (fig. 80) : *1) substanța cenușie periapeductală (SCP)* din jurul apeductului Sylvius din mezencefal și porțiunea rostrală a punții. Neuronii acestei zone trimit semnale spre *2) nucleul magnus al rafeului median*, localizat în zona caudală a punții și partea rostrală a bulbului. De aici semnalele sunt transmise în măduva spinării; *3) complexul inhibitor al durerii*, localizat în coarnele posterioare ale măduvei spinării. Activarea SCP și a neuronilor din nucleul rafeului median, se face prin intermediul colateralelor desprinse de pe fs. spinotalamic lateral, care conduce sensibilitatea dureroasă. Suprimarea durerii într-un grad mai redus poate fi realizată și prin stimularea *zonei periventriculare hipotalamice* și, într-o oarecare măsură, și în urma stimulării *fasciculului median prozencefalic*, care trece prin partea laterală a hipotalamusului. Aceste zone activează SCP.

În sistemul analgezic al creierului sunt implicate diferite substanțe neuromediatoare, în special *encefalinele* și *serotonina*. Multe terminații nervoase provenite din zona periventriculară hipotalamică și SCP secretă encefaline. După cum se observă din figura 80, fibrele SCP, care se termină în nucleii rafeului, sunt encefalinergice. Fibrele rafeului median, care proiectează în măduva spinării, sunt serotoninergice. Serotonina acționează asupra altor neuroni medulari, care secretă encefalină (v. fig. 74 partea de jos). Encefalina, într-un mod incomplet lămurit, determină inhibiția presinaptică a fibrelor algice ale protoneuronului, determinând diminuarea eliberării substanței *P*.

În felul acesta, sistemul analgezic poate bloca semnalele algice începând cu locul de pătrundere al lor în măduva spinării. Acest sistem poate

bloca și unele reflexe locale, cauzate de stimuli dureroși, cum ar fi reflexul de flexie.

Sistemul analgezic se pare că poate bloca transmiterea durerii și în alte zone de pe căile algice, în special în formația reticulată și nucleii intralaminari talamici.

Encefalinele și endorfinele. Injectarea unor doze mici de *morfină* în zona periventriculară hipotalamică sau în SCP a trunchiului cerebral determină un puternic efect analgezic. Ulterior s-a constatat că efectul analgezic se obține și în urma injectării morfinei în nucleul rafeului median sau în cornul posterior al măduvei spinării. Deoarece substanțele chimice care modifică excitabilitatea pot produce acest efect ca urmare a interacțiunii lor cu receptori membranari specifici, s-a presupus că existența receptorilor morfinici trebuie să fie legată de prezența substanțelor *morphine-like* (asemănătoare morfinei), produse în mod natural în creier. Cercetările din ultimii ani au pus în evidență, în diverse zone nervoase, a cel puțin 18 compuși diferiți cu acțiune morfinică. Printre cele mai importante substanțe cu acțiune morfinică cităm: *1) beta-endorfina; 2) met-encefalina* (met- de la metionină); *3) leu-encefalina* (leu- de la leucină); *4) dinorfina.* Cele două encefaline se găsesc în sistemul analgezic descris mai sus, iar beta-endorfina se află în hipotalamus și hipofiză. În plus, hipofiza conține beta-lipotropina — o moleculă peptidică mare prin scindarea căreia se obține beta-endorfina, care conține în molecula sa met-encefalina care, probabil, poate fi eliberată lent timp îndelungat; dinorfina, deși se găsește în SNC în cantități infime, prezintă o importanță deosebită prin puternicul său efect analgezic (de 200 ori mai mare comparativ cu morfina).

Majoritatea substanțelor opioide provin dintr-o singură moleculă precursoare numită *proopiomelanocortina (POMC).* Ea este sintetizată, printre altele, în nucleul arcuat hipotalamic și transportată prin axonii peptidergici ai acestor neuroni în sistemul limbic și mezencefal. Prin acțiunea enzimelor proteolitice asupra POMC rezultă ACTH și beta-lipotropina. Din scindarea ACTH-ului rezultă alfa melanotropina și CLIP (corticotrophin-like intermediat lobe peptide), iar din beta-lipotropină rezultă, în final, beta-MSH și beta-endorfina, ultima conținând în molecula sa met-encefalina (v. *Sistemul endocrin).*

CAPITOLUL 9

SENSIBILITATEA AUDITIVĂ

Sensibilitatea auditivă intră în categoria sensibilității mecanoreceptive, deoarece excitantul sonor este un excitant mecanic. Excitantul specific pentru ureche este reprezentat de *vibrațiile acustice* în limitele frecvențelor de 20—20 000 Hz (în cazul omului tânăr). Vibrațiile acustice sunt înregistrate prin analizatorul auditiv ca *sunete.* Vocea obișnuită este caracterizată prin frecvențe sonore cuprinse între 200—3 500 Hz.

Fiziologic, sunetele se caracterizează prin *tonalitate* (determinată de

frecvența oscilațiilor), prin *tărie* (corespondentul fizic este intensitatea sunetelor, determinată de amplitudinea vibrațiilor) și prin *timbru* (corespondentul spectrului sonor).

9.1. TRANSMITEREA VIBRAȚIILOR ACUSTICE LA COHLEE

Urechea externă. Servește la canalizarea energiei sonore spre membrana timpanică pe care o pune în vibrație. La multe animale forma și mobilitatea *pavilionului urechii* îi conferă o funcție cu rol în localizarea și captarea semnalelor acustice. La om, această funcție se aplică undelor acustice cu lungimi mici de undă (peste 3 000 Hz). Rolul fiziologic de bază al conductului auditiv extern este de a proteja membrana timpanului de lovituri și de a menține o temperatură și umiditate favorabile.

Urechea medie. Este o cavitate mică plină cu aer prevăzută cu un lanț de 3 oscioare, 5 ligamente și 2 mușchi. Limita cu urechea externă se face prin *timpan* —, o membrană conică, eliptică, asemănătoare cu membrana unui difuzor, dispus cu vârful spre interior. Timpanul se sprijină pe 2 apofize ale *ciocanului*, căruia îi transmite vibrațiile sale. Ciocanul le transmite *nicovalei* cu care este articulat, iar aceasta *scăriței*. Talpa scăriței pătrunde în *fereastra ovală* pe care o etanșează cu ajutorul unui inel de fibre elastice (fig. 83).

Ciocanul și nicovala formează între ele o pârghie de gradul I — mânerul ciocanului, reprezentând brațul lung, iar apofiza lungă a nicovalei, ce se articulează cu scărița, reprezintă brațul scurt al pârghiei.

Timpanul este pus în vibrație de undele acustice și are un grad redus de inerție, ceea ce face ca mișcările lui să se oprească imediat ce excitantul sonor nu mai acționează. La frecvențele undelor sonore sub 3 000 Hz oscioarele se mișcă ca un corp rigid, iar mișcările scăriței sunt asemănătoare unui piston care pune în mișcare perilimfa din rampa vestibulară.

Funcția primară a urechii medii constă în cuplarea eficientă a mișcărilor aerului cu mediul apos al urechii interne. Pentru a determina vibrarea lichidului, care prezintă o inerție mult mai mare comparativ

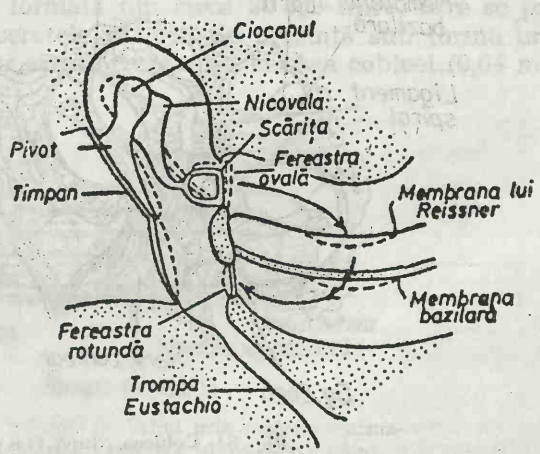


Fig. 83. Schema mișcărilor celor 3 oscioare auditive. Trompa lui Eustachio are rol în egalarea presiunilor pe cele 2 fețe ale timpanului. Ea se deschide în timpul deglutiției (după G r o z a).

cu aerul, este necesară o presiune mult mai mare. Aceasta se realizează prin: *1)* concentrarea de circa 13 ori a undelor acustice la nivelul ferestrei ovale, datorită suprafeței mai mici a acesteia comparativ cu suprafața timpanului (circa 43 mm^2/3,2 mm^2; *2)* sistemul de pârghii amplifică forța de mișcare a scăriței de circa 1,3 ori, fără să crească amplitudinea de mișcare a tălpii scăriței, la fiecare vibrație acustică. În felul acesta rezultă o creștere de circa 17 ori a presiunii ce acționează asupra perilimfei din rampa vestibulară, comparativ cu presiunea exercitată de undele acustice asupra timpanului.

Amortizarea sunetelor. Când sistemul osicular transmite semnale acustice puternice, sau înainte ori în timpul vocalizării, are loc contracția mușchilor stapedius și tensor timpani după o latență de numai 15 ms. Mușchiul tensor timpani, inervat de nervul V, trage mânerul ciocanului în interior, iar mușchiul stapedius, inervat de facial, deplasează scărița spre exterior. Aceste două forțe contrare determină un mare grad de rigiditate a sistemului de oscioare, reducând conducerea spre cohlee a vibrațiilor cu o frecvență sub 1 000 Hz. Prin acest *act de atenuare* (care nu este numai reflex, deoarece acționează și înainte de vocalizare), se poate reduce tăria sunetelor cu 30—40 dB. Acest mecanism intervine și în adaptarea auzului la sunete de diferite intensități.

9.2. ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A COHLEEI

Cohleea reprezintă un sistem de 3 tuburi răsucite de 2,5 ori (la om) în jurul unui ax central numit *columelă* (modiol) (fig. 84). Cele 3 tuburi diferite, suprapuse, reprezintă *rampa* (scala) *vestibulară*, *rampa mediană* (cohleară) și *rampa timpanică*. Rampa vestibulară este separată de rampa cohleară prin *membrana vestibulară* (Reissner), iar rampa timpanică este separată de cea mediană prin *membrana bazilară*.

Pe suprafața membranei bazilare se află *organul lui Corti* ce conține *celule cu cili* (celule auditive), care reprezintă receptorul (fig. 85).

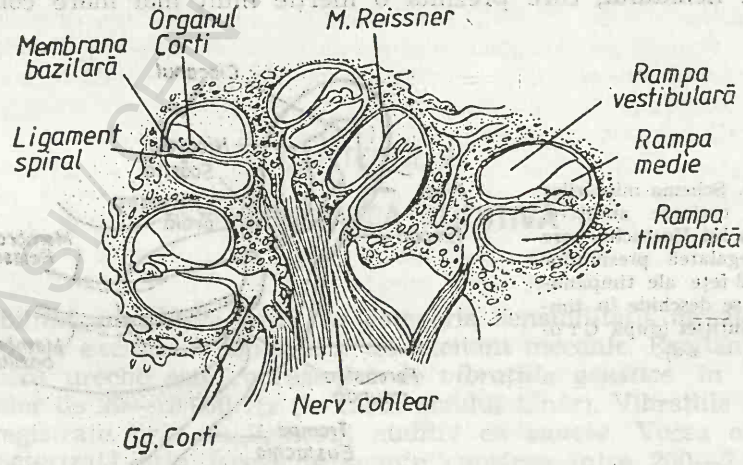


Fig. 84. Cohleea (după G u y t o n).

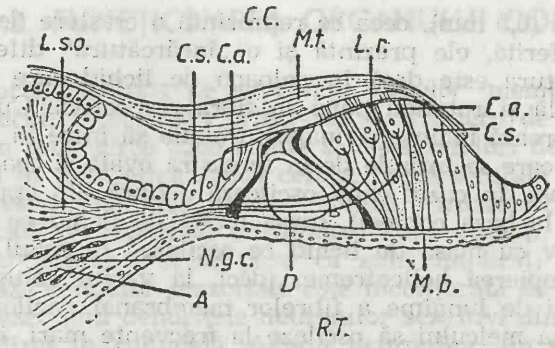


Fig. 85. Structura organului Corti:
RT — rampa timpanică; *RC* — rampa cohleară; *l.s.o.* — lama spirală osoasă; *c.s.* — celule de susținere; *C.a.* — celule auditive; *M.t.* — membrana tectoria; *l.r.* — lama reticulară; *M.b.* — membrana bazilară; *d* — dendrită; *N.g.c.* — nucleul ganglionului Corti; *a* — axon; *D* — dendritele neuronilor ggl. Corti (după R o ș c a).

Figura 86 redă, schematic, o cohlee desfășurată, pentru a indica părțile sale funcționale. În această figură membrana vestibulară este omisă. Ea este atât de subțire și se deplasează atât de ușor, încât nu opune nici o rezistență în calea trecerii vibrațiilor acustice din scala vestibulară în cea medie. Membrana vestibulară are rolul de a separa endolimfa, a cărei compoziție este asemănătoare lichidului intracelular ($K^+ > Na^+$), de perilimfă, cu compoziție asemănătoare lichidului extracelular ($Na^+ > K^+$).

Capătul distal al rampei vestibulare și rampei timpanice comunică prin *helicotremă*. Când scărița se deplasează foarte lent spre interior, perilimfa din scala vestibulară este împinsă prin helicotremă în scala timpanică, care determină bombarea în afară a membranei ferestrei rotunde. În cazul în care scărița execută mișcări de oscilare rapide, lichidul nu are timpul necesar să treacă la fiecare oscilație până la helicotremă și de aici spre fereastra rotundă de unde să se reîntoarcă spre fereastra ovală, ci unda de lichid ia o cale scurtă, și anume, prin membrana bazilară, imprimându-i la fiecare oscilație o mișcare înainte și înapoi.

Membrana bazilară. Este formată din circa 30 000 fibre, care se proiectează din columelă spre peretele extern. Se prezintă sub forma unor fire de păr. Lungimea fibrelor crește treptat de la baza cohleei (0,04 mm)

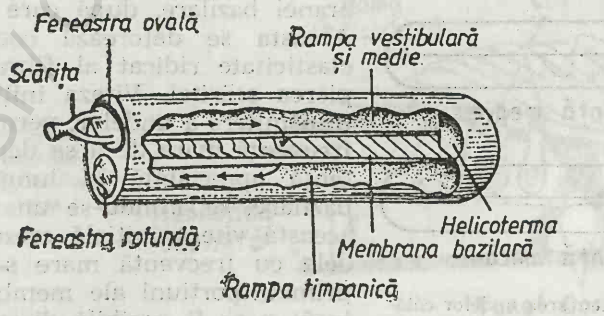


Fig. 86. Deplasarea coloanei de lichid prin cohlee, ca urmare a deplasării spre interior a scăriței (după G u y t o n).

spre helicotremă (0,5 mm), ceea ce reprezintă o creștere de 12 ori. Afară de lungimea diferită, ele prezintă și o „încărcătură" diferită de lichid cohlear. Încărcătura este dată în coloana de lichid care se întinde de la fereastra ovală și rotundă până la fibra respectivă. Cu alte cuvinte, când o fibră vibrează înainte și înapoi, trebuie să intre în vibrație și coloana de lichid, care se întinde de la fereastra ovală și cea rotundă până la fibra respectivă. În cazul când oscilează o fibră din apropierea ferestrelor (deci, de la baza cohleei), masa totală de lichid ce oscilează este mică, comparativ cu masa de lichid ce oscilează în cazul unei fibre ce vibrează în apropierea helicotremei (deci, la vârful cohleei). Diferența de încărcătură și de lungime a fibrelor membranei bazilare permite fibrelor de la baza melcului să oscileze la frecvențe mari, iar celor de la vârful cohleei la frecvențe joase.

Luând în considerare structura membranei bazilare, Helmholtz a emis *teoria rezonanței*, conform căreia analiza tonalității sunetelor ar fi o funcție primară a cohleei, deoarece fibrele membranei bazilare ar reprezenta o serie de rezonatori, iar zona în care fibrele sunt puse în vibrație maximă, ca urmare a intrării lor în rezonanță la frecvența oscilațiilor acustice, ar constitui singura bază pe care creierul poate diferenția tonalitățile. Membrana bazilară nu vibrează fragmentat în zonele de rezonanță, ci în totalitatea ei, cu amplitudine diferită în funcție de tonalitatea sunetelor. Această este *teoria „undei călătoare"* (von Békésy).

Transmiterea undei călătoare în cohlee. Efectul inițial produs de deplasarea scăriței în cohlee se exercită asupra porțiunii inițiale a membranei bazilare, determinând bombarea ei în direcția ferestrei rotunde. Datorită elasticității fibrelor membranei bazilare, această bombare a membranei generează o undă care „călătorește" de-a lungul membranei bazilare. Deplasarea undei de-a lungul membranei bazilare poate fi comparată cu deplasarea undei pulsului de-a lungul peretelui vascular. După cum rezultă din figura 87, fiecare undă are o amplitudine relativ mică la origine, dar devine maximă în acea zonă a membranei bazilare, care prezintă o frecvență de rezonanță egală cu frecvența undei care a generat-o. În acest punct membrana bazilară poate oscila înainte și înapoi cu atâta ușurință, încât energia undei se disipează complet. Ca urmare, unda dispare în acest punct și nu se mai deplasează în restul membranei.

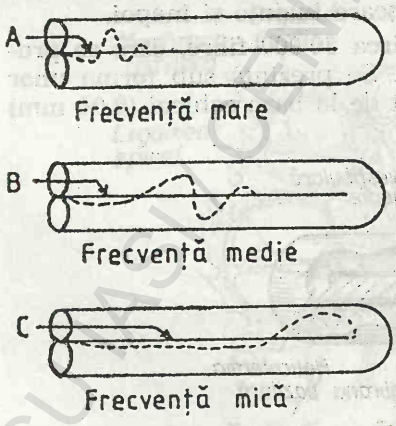


Fig. 87. Reprezentarea undelor călătoare de-a lungul membranei bazilare pentru diverse frecvențe.

Viteza de deplasare a undei călătoare este mare pe porțiunea inițială a membranei bazilare, după care scade treptat. Aceasta se datorează coeficientului de elasticitate ridicat al fibrelor din apropierea scăriței. Viteza inițială rapidă de transmitere a undelor, permite undelor cu frecvență mare de a se deplasa pe o distanță apreciabilă în lungul membranei bazilare, separându-se una de alta. Fără această viteză inițială crescută toate undele cu frecvență mare s-ar contopi în primele porțiuni ale membranei bazilare, încât n-ar fi posibilă discriminarea frecvenței lor.

9.3. FUNCȚIONAREA ORGANULUI CORTI

Organul Corti, localizat pe suprafața fibrelor membranei bazilare, conține receptorul, reprezentat printr-un rând intern de celule auditive, care numără în total circa 3500 celule și 3—4 rânduri de celule auditive externe, având în total circa 20000 celule. Fiecare celulă externă conține circa 100 *stereocili*, iar cele interne conțin aproximativ 1/2 din acest număr; *chinocilii* (v. *Aparatul vestibular)* sunt absenți, dar corpusculii lor bazali sunt prezenți și se pare că sunt implicați în procesul de transducție. Baza celulelor senzoriale este înconjurată de o rețea de fibre nervoase, reprezentând dendritele neuronilor senzitivi din ganglionul spiral Corti, localizat în columelă. Axonii neuronilor din ganglionul Corti formează nervul cohlear. Figura 88 ilustrează mecanismul prin care oscilația membranei bazilare excită celulele senzoriale. Părțile superioare ale celulelor cu cili sunt strâns legate în *lama reticulată*. Această lamă este foarte rigidă și se continuă cu pilierii tunelului Corti, care se sprijină pe fibrele membranei bazilare. Deci, fibrele membranei bazilare, pilierii și lama reticulară se deplasează ca o singură unitate. Deplasarea în sus a fibrelor membranei bazilare determină o „legănare" a lamei reticulare în sus și spre columelă (spre interior). Deplasarea în sus a membranei bazilare determină înclinarea stereocililor în direcția chinocilului lipsă, ceea ce determină creșterea conductanței membranei receptoare. Deoarece există un gradient de potențial între spațiul endolimfatic (+80 mV), menținut prin procesele chimice din stria vasculară și interiorul celulei receptoare (—60 mV) de circa 140 mV (80+60 mV) (fig. 89), modificarea conductanței membranei receptoare este asociată cu un influx rapid de ioni, care generează potențialul receptor. Acesta va elibera mediatorul chimic *(L-glutamatul)* de la polul bazal al celulelor receptoare, ce va excita fibrele nervoase aferente. Când membrana bazilară se deplasează în jos, celulele senzoriale se hiperpolarizează, ceea ce determină stingerea potențialului de acțiune.

Analiza tonalității sunetelor. Analiza tonalității sunetelor începe în capătul periferic al analizatorului acustic și se definitivează în segmentul central al acestuia. După cum s-a arătat, celulele senzoriale, care se excită la diferite frecvențe ale semnalelor acustice, au o răspândire spațială de-a lungul membranei bazilare. La frecvențe mari se excită celulele senzoriale de la baza cohleei; la frecvențele medii celulele din zona me-

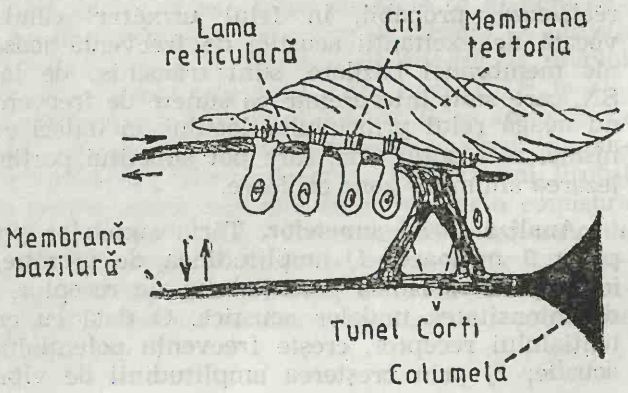


Fig. 88. Stimularea celulelor senzoriale prin mișcarea înainte și înapoi a cililor în membrana tectoria.

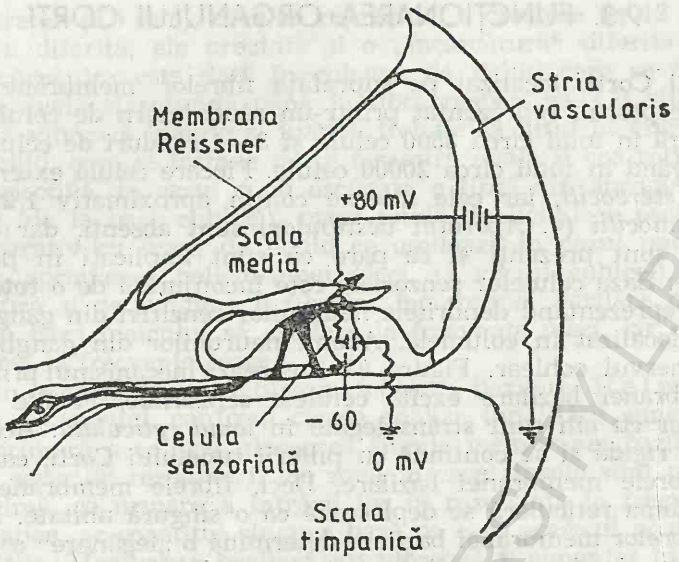


Fig. 89. Potențialul endocohlear de +80 mV în raport cu perilimfa, aflat în serie cu potențialul de repaus de −60 mV al celulelor cu cili (după D a v i s).

diană, iar la frecvențe mici celulele senzoriale de la vârful organului Corti.

De asemenea, fibrele nervoase din nervul acustic păstrează o organizare spațială până la nucleii cohleari, în sensul că fibrele din anumite zone ale membranei bazilare se termină în zonele corespunzătoare ale nucleilor cohleari. Organizarea spațială *(tonotopia)* se păstrează pe tot traseul căii de conducere, inclusiv în segmentul central al analizatorului. Deci, metoda de bază „folosită" de SN în vederea analizei tonalității sunetelor constă în decelarea zonei membranei bazilare, care a fost excitată cel mai puternic. Acesta este așa-numitul *principiul locului* pentru determinarea tonalității sunetelor.

Tonalitatea poate fi discriminată mai puțin fin și prin *principiul frecvenței.* Astfel, dacă se lezează membrana bazilară de la vârful cohleei, care servește la recepționarea sunetelor de frecvență joasă, se poate deosebi într-un grad oarecare un sunet înalt de unul jos. Aceasta se realizează, probabil, în felul următor: când „unda călătoare" provocată de excitanții acustici de frecvență joasă, străbate zonele bazale ale membranei bazilare, sunt transmise de la acest nivel semnale în SN, care sunt interpretate ca sunete de frecvență joasă. Acest mecanism nu neagă rolul principiului locului, ci indică existența și a altor mecanisme, mai puțin fine, care pot substitui parțial deficiențele create prin lezarea anumitor zone cohleare.

Analiza tăriei sunetelor. Tăria sunetelor poate fi analizată prin cel puțin 3 mijloace: *1)* amplitudinea de vibrație, a membranei bazilare, iar de aici mărimea potențialului de receptor, va fi diferită în funcție de intensitatea undelor acustice. O dată cu creșterea amplitudinii potențialului receptor, crește frecvența potențialului de acțiune în nervul acustic; *2)* prin creșterea amplitudinii de vibrație a membranei bazi-

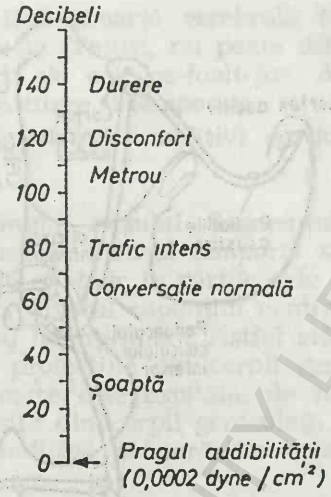


Fig. 90. Scara în decibeli pentru intensitatea sunetelor. Sunt indicate intensitățile aproximative produse de diverse surse sonore (după B e s t, T a y l o r).

lare, crește numărul de celule senzoriale excitate, ceea ce va antrena un număr tot mai mare de fibre ale nervului acustic, determinând o sumare spațială a impulsurilor; *3)* există unele celule auditive care se excită numai la oscilații relativ mari ale membranei bazilare. Transmiterea semnalelor generate de aceste celule „informează" SN că sunetul este foarte puternic.

9.4. EXPRIMAREA TĂRIEI SUNETELOR

Intensitatea sunetelor se măsoară în decibeli (dB),a zecea parte dintr-un bell *(1 bell* = log I/I_0). Drept sunet standard *(I_0).* se ia intensitatea celui mai slab excitant sonor, care poate fi perceput într-o cameră perfect liniștită. Zona de audibilitate este cuprinsă între 0—120 dB (fig. 90). Peste această valoare stimulul generează senzații dureroase.

9.5. CĂILE AUDITIVE ȘI SEGMENTUL CENTRAL ACUSTIC

Axonii protoneuronilor din ganglionul Corti (fig. 91) pătrund în nucleii cohleari dorsali și ventrali din porțiunea superioară a bulbului. La acest nivel toate fibrele „sinapsează", iar axonii deutoneuronilor trec prin corpul trapezoid în partea opusă, terminându-se în nucleul olivar superior. Totuși, un număr redus de fibre trec ipsilateral în olivele superioare de aceeași parte. Majoritatea fibrelor sinapsează la nivelul olivelor, totuși sunt fibre care numai trec prin acest nucleu. De la olivele superioare calea se continuă cu lemniscul lateral și se termină în special în colicului inferiori, iar unele fibre se termină în nucleul lemniscului lateral. Un număr redus de fibre trec prin comisura lui Probst spre lemniscul lateral de partea opusă, iar alte fibre trec prin comisura colicului inferiori de la un colicul la altul. Din colicului inferiori căile se continuă prin pedunculul colicului inferior în corpii geniculați mediali, unde sinapsează toate fibrele. De aici, fibrele auditive se răspândesc prin radiația auditivă în cortexul auditiv, localizat cu precădere în girusul temporal superior.

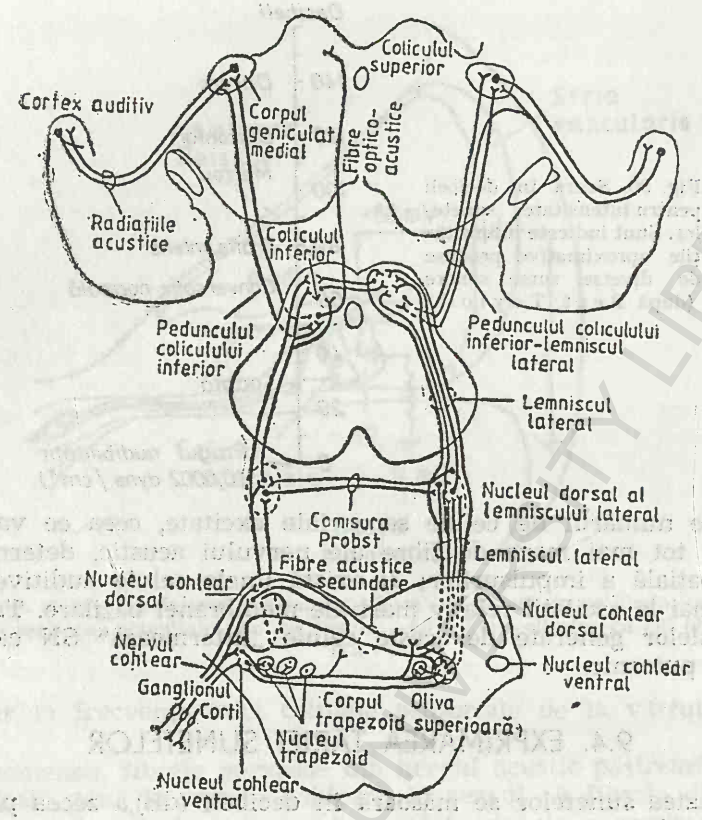


Fig. 91. Căile auditive.

În legătură cu căile de conducere este necesar de a se sublinia următoarele: *1)* calea de conducere a semnalelor acustice de la receptor spre scoarță constă din cel puțin 4 neuroni, putând ajunge până la 6. Neuronii pot sau nu sinapsa în olivele superioare sau în nucleul lemniscului lateral. Deci, unele semnale pot ajunge în scoarța cerebrală mai repede decât altele; *2)* semnalele din ambele urechi sunt transmise prin căile acustice în ambele părți ale trunchiului cerebral, predominând cele de partea opusă; are loc încrucișarea căilor în cel puțin 3 locuri; *a)* corpul trapezoid; *b)* comisura lui Probst; *c)* comisura coliculilor inferiori; *3)* din tractul auditiv pleacă multe colaterale spre sistemul reticulat activator ascendent; *4)* există câteva căi importante de la căile auditive spre cerebel. Ele activează vermisul cerebelar în cazul unor zgomote bruște.

Integrarea informației auditive în nucleii de releu. O caracteristică importantă a căilor auditive este orientarea spațială (tonotopia) a căilor de conducere a semnalelor acustice de diferite frecvențe. Astfel, în nucleii cohleari dorsali frecvențele înalte sunt localizate în părțile mediane, iar cele joase, spre partea laterală și același tip de orientare spațială se păstrează pe tot parcursul căilor acustice până la scoarță.

La animalele inferioare extirparea bilaterală a scoarței cerebrale nu înlătură auzul; pragul auditiv se păstrează normal, ceea ce arată că nucleii de releu pot îndeplini multe funcții auditive chiar în lipsa scoarței

cerebrale. De exemplu, o pisică fără scoarță cerebrală (decerebrată) poate fi condiționată la tonuri diferite. Totuși, nu poate diferenția cele 2 secvențe de tonuri: înalt-jos-înalt de cel jos-înalt-jos. Acest tip de analiză necesită integritatea ariilor insulare și temporale.

La om, distrugerea bilaterală a centrilor auditivi corticali produce surditate completă.

Funcția scoarței cerebrale în timpul auzului. Segmentul central al analizatorului acustic se află localizat în girusul temporal superior, dar se întinde și deasupra lobului insulei și chiar în părțile cele mai laterale ale operculului parietal (fig. 92). La nivelul capătului central se disting 2 arii: una cu latență mică și alta cu latență mare. Astfel *aria cu latență mică* este excitată direct de către proiecțiile din corpii geniculați mediali, în timp ce *aria cu latență mare* este excitată, de regulă, de la prima arie sau prin impulsurile sosite din corpii geniculați. Aria cu latență mică este considerată *aria auditivă primară*, iar aria cu latență mare — *aria secundară*.

Și la nivelul scoarței cerebrale se păstrează *tonotopia*. La maimuță zona posterioară a girusului temporal răspunde la frecvențe mari, iar porțiunea anterioară la frecvențe mici. Fiecare organ Corti proiectează în ambii lobi temporali.

Unii neuroni din scoarța cerebrală auditivă nu răspund direct acțiunii sunetelor. Se pare că acești neuroni asociază informațiile acustice cu informațiile altor arii senzoriale. Într-adevăr, zona parietală a scoarței auditive, care se suprapune parțial cu aria somestezică II, ar putea avea un rol asociativ al informațiilor acustice cu cele somestezice.

La om, excitarea directă a ariilor auditive primare determină diferite senzații auditive singulare (țiuit, țipăt sau alte sunete singulare), în timp ce excitarea ariei secundare deșteaptă sunete inteligibile, care pot cuprinde uneori faze întregi. În felul acesta aria auditivă primară reprezintă *aria receptivă*, iar aria secundară ar fi *aria interpretativă* (cognitivă).

Localizarea sursei sonore. Se realizează prin cel puțin 2 mecanisme: *prin diferența de timp*, în care excitanții acustici pătrund în cele 2 urechi și *prin diferența de intensitate a sunetelor* percepute de cele 2 urechi.

Căile centrale centrifuge. Au fost evidențiate astfel de căi care pleacă de la diferite nivele ale analizatorului acustic, începând cu scoarța cerebrală. Calea finală pleacă din olive spre organul Corti. Aceste fibre colinergice au, în general, rol inhibitor și ar putea interveni în dirijarea atenției spre anumite sunete, inhibând sunetele ce nu prezintă importanță în momentul respectiv.

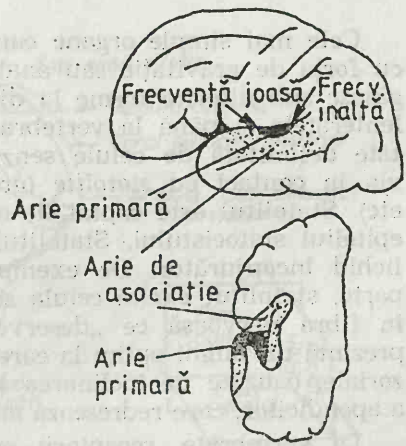


Fig. 92. Cortexul auditiv (după Guyton).

9.6. UNELE PARTICULARITĂȚI ALE AUZULUI ÎN SERIA ANIMALĂ

Fonoreceptorii au apărut, urmând căi evolutive diferite, la artropode și vertebrate. Crustaceii pot detecta sunete prin *statocişti,* iar insectele prin *organul Johnston, celule cu peri* și, în special, prin *organul timpanal.* Fluturii de noapte recepționează ultrasunete până la 175 KHz, reușind în felul acesta să evite liliecii, care emit asemenea ultrasunete.

La vertebrate, dezvoltarea organelor senzoriale legate de echilibru și recepționarea undelor acustice, a mers pe calea modificării structurii de bază a neuromastului liniei laterale a peștilor.

La pești, receptorii acustici se află în interiorul labirintului (la unii în utriculă; la majoritatea peștilor în sistemul saculă-lagenă). La amfibieni și reptile fonoreceptorii sunt localizați în lagenă.

Limita superioară a frecvențelor percepute este la șopârlă de 12,5 KHz, la vrabie — 6,5 KHz, la câine — 35 KHz, cobaiul — 40 KHz, delfin și lilieci — 120 KHz.

La diferite animale au importanță diferiți parametri ai undelor sonore. Astfel, la ortoptere, SNC nu analizează frecvența undelor sonore ci modificările de ritm (analiza modelelor temporare). La lilieci, unii neuroni analizează frecvența sunetelor.

Auzul este folosit pentru recunoașterea congenerilor, pentru evitarea răpitorilor, în ecolocație sau pentru găsirea prăzii.

CAPITOLUL 10

ORGANE DE SIMȚ PENTRU ECHILIBRU

Cele mai simple organe care semnalizează poziția corpului în raport cu forța de gravitație sau analizează accelerația sunt *statocistii,* care se găsesc sub diferite forme la diverse grupe de animale, începând cu celenteratele și până la vertebrate (fig. 93). Organul constă dintr-o cavitate delimitată de celule senzoriale prevăzute, de regulă, cu cili care vin în contact cu *statolite* (grăunciori de nisip, concrețiuni calcaroase etc). Statolitul este captat de animal din mediul extern sau secretat de epiteliul statocistului. Statolitul are o densitate mai mare decât mediul lichid înconjurător. De exemplu, dacă un homar este înclinat într-o parte, statolitul excită celula senzorială, determinând descărcarea tonică în fibra nervoasă ce „deservește" celula respectivă. Fiecare receptor prezintă un unghi optim la care descărcarea este maximă. Excitațiile senzoriale, cauzate de înclinarea homarului, declanșează o mișcare reflexă a apendicilor, care redresează animalul.

La vertebrate, receptorii organului de echilibru se află în ampulele canalelor semicirculare și în utricula și sacula aparatului vestibular (fig. 94). Receptorii din utriculă și saculă se numesc *macule,* iar cei din

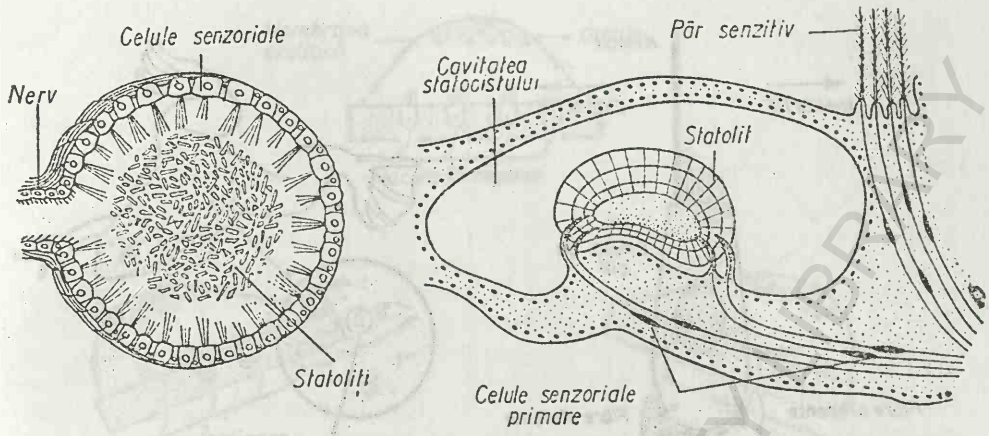


Fig. 93. Statociștii nevertebratelor:
A — pecten cu statoliți liberi; *B* — la *Leptomys* (un crustaceu) dendritele sunt ancorate de sacul cu statolit, iar peretele s-a subțiat și s-a transformat în timpan (după H o a r).

ampule — *creste ampulare*. Cele 3 canale semicirculare sunt orientate în cele 3 direcții ale spațiului, permițând detectarea și măsurarea accelerației angulare în jurul oricărei axe din spațiul tridimensional. Celulele senzoriale ale crestelor și maculelor conțin prelungiri în zona polului apical sub formă de cili imobili, numiți *stereocili*, aranjați în ordinea lungimii crescânde în direcția *chinocilului*, care este cel mai lung și are structura unui flagel. Cilii pătrund într-o masă gelatinoasă, formată din mucopolizaharide secretate de celule de susținere. Maculele conțin în masa gelatinoasă concrețiuni cristaline de carbonat de calciu, care formează *otoliții*. Masa gelatinoasă cu incluziunile sale formează *membrana otolitică*. Ambele tipuri de receptori se excită atunci când cilii se îndoaie în direcția chinocilului, iar îndoirea în direcția

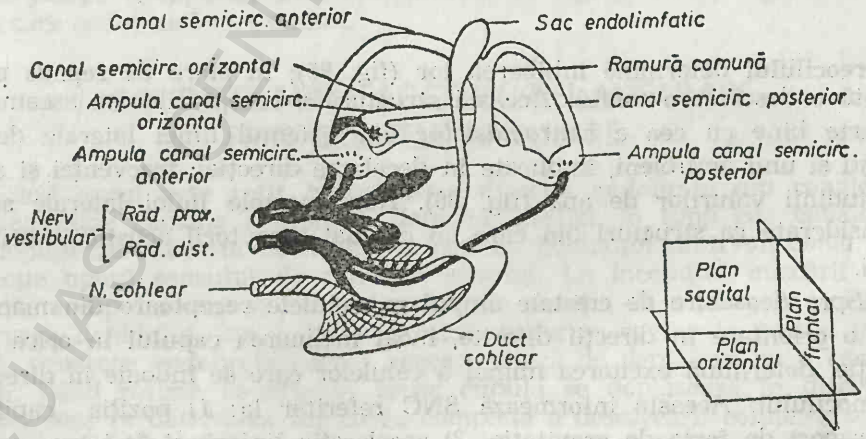


Fig. 94. Schema aparatului vestibular (după B a c i u).

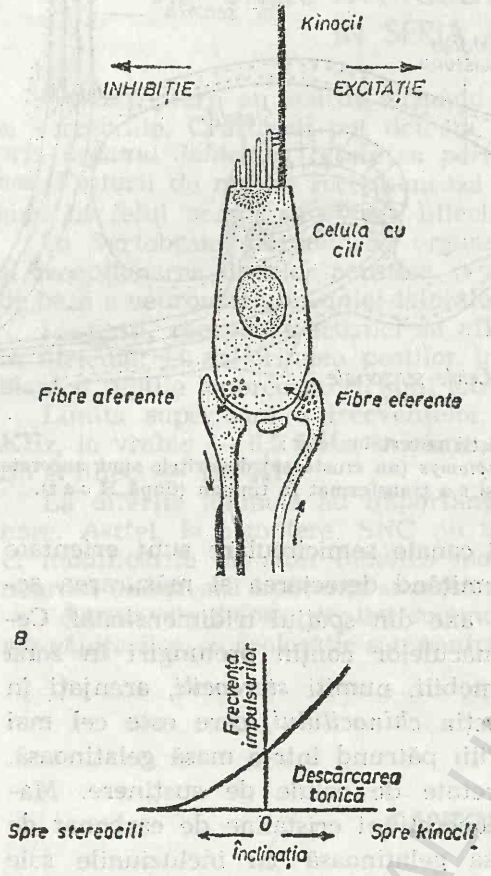


Fig. 95. *A* — aranjarea cililor într-o celulă senzorială și reacția celulelor la înclinare; *B* — modul de răspuns al celulelor senzoriale (după Eckert).

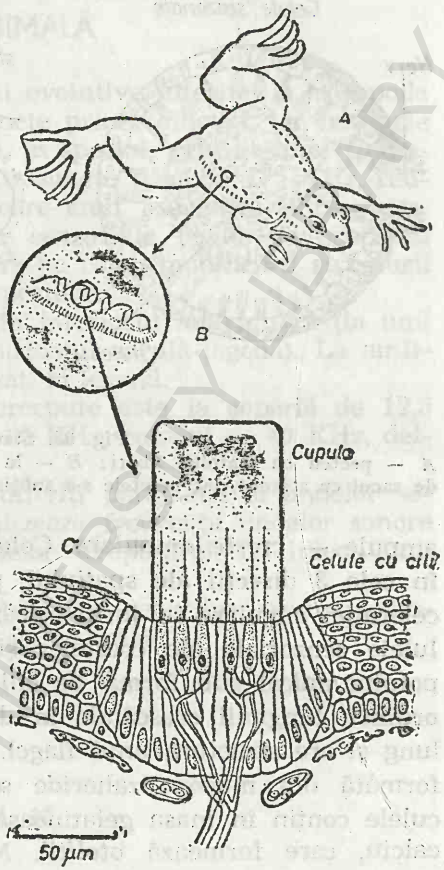


Fig. 96. Neuromastele din sistemul liniei laterale la amfibieni. Mișcarea apei deplasează cupula ce va excita celulele ale căror stereocili se îndoaie în direcția chinocilului (după Eckert).

stereocilului determină inhibarea lor (fig. 95); în stare de repaus prezintă o descărcare tonică. Această structură a receptorilor se aseamănă foarte bine cu cea a *neuromastelor* din sistemul liniei laterale de la pești și unii amfibieni, implicate în decelarea direcției, frecvenței și amplitudinii valurilor de apă (fig. 96). Neuromastele liniei laterale sunt considerate ca structuri din care au evoluat receptorii acustico-vestibulari.

Spre deosebire de crestele ampulare, celulele receptoare din macule au o orientare în direcții diferite, încât înclinarea capului în orice direcție, determină excitarea numai a celulelor care se îndoaie în direcția chinocilului. Aceasta informează SNC referitor la: *1)* poziția capului în raport de forța de gravitație, *2)* accelerația liniară și *3)* într-o oarecare măsură asupra sensibilității vibratorii (fig. 97).

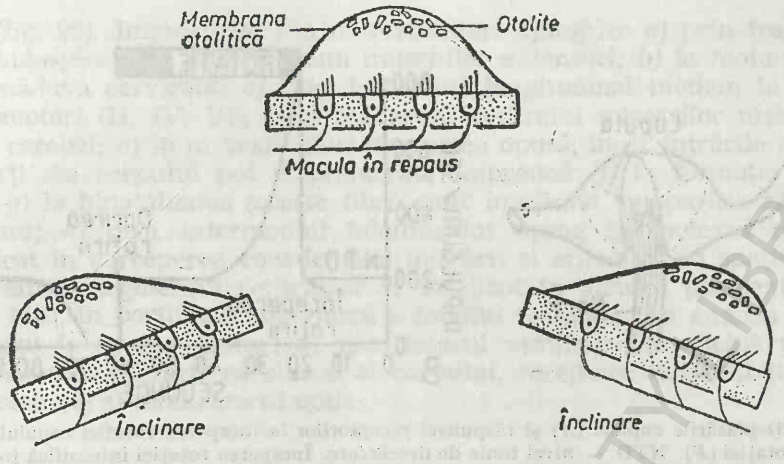


Fig. 97. Schema maculei în cazul înclinării capului în două direcții diferite (după Schmidt).

10.1. DETECTAREA ACCELERAȚIEI LINIARE PRIN RECEPTORII DIN UTRICULĂ

Când corpul este deplasat brusc în față, otoliții, care prezintă o inerție mai mare, cad în spate pe perii senzitivi, ceea ce duce la informarea SNC despre pierderea echilibrului. Aceasta declanșează înclinarea în față a corpului, ceea ce atrage după sine deplasarea în față a otoliților. Corpul se va înclina în față tot mai mult, până când deplasarea în față a otoliților, determinată de deplasarea corpului, va egala tendința lor de cădere în spate datorită accelerației liniare. În acest moment, SN detectează o stare de echilibru adecvat, ceea ce va determina oprirea înclinării în continuare a corpului. Deci, otoliții contribuie la menținerea echilibrului în timpul *accelerației liniare*.

Cel puțin unele celule senzoriale din macule răspund continuu la orice poziție a capului, deci reacționează la acțiunea forței gravitaționale care acționează ca excitant.

10.2. DETECTAREA ACCELERAȚIEI ANGULARE PRIN CRESTELE AMPULARE

Când capul este rotit brusc într-o direcție endolimfa din canalele semicirculare rămâne staționară, datorită inerției, în timp ce canalele se deplasează. Aceasta determină scurgerea lichidului dintr-un canal în direcție opusă sensului de rotire a capului. La începutul mișcării de rotație a capului cupula se deplasează din poziția de repaus, în sensul scurgerii lichidului, iar în timpul rotirii uniforme revine la poziția inițială, deoarece endolimfa capătă aceeași viteză de deplasare cu a canalului. Când rotirea se oprește brusc cupula se deplasează în direcție opusă, ceea ce determină inhibarea completă a descărcării celulelor senzoriale (fig. 98). Deci crestele detectează variația vitezei de rotire a capului în orice direcție, adică *accelerația angulară* (rotirea uniformă a

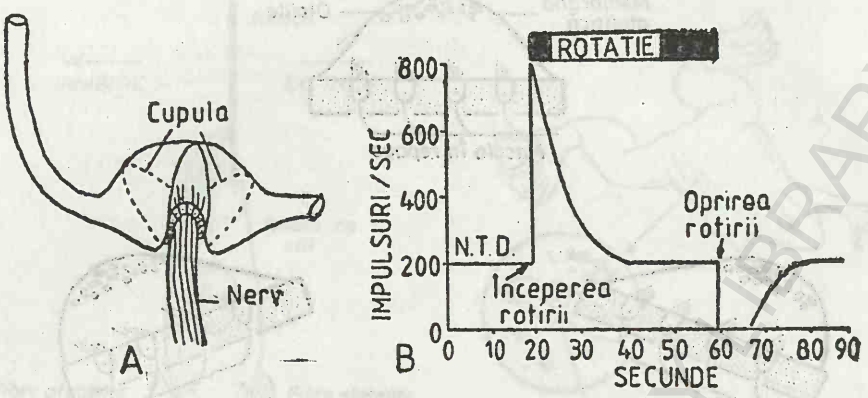


Fig. 98. Deplasările cupulei (*A*) și răspunsul receptorilor la începerea rotației capului sau la oprirea rotației (*B*). NTD — nivel tonic de descărcare. Începerea rotației intensifică frecvența de descărcare a celulelor senzoriale, iar prin continuarea rotirii capului, frecvența revine la nivelul de repaus în circa 20 secunde.

corpului o dată cu Pământul nu este sesizată de creste). Semnalele care pleacă din crestele ampulare permit centrului de echilibru să facă corecțiile necesare evitării pierderii echilibrului.

10.3. CONEXIUNILE NERVOASE CENTRALE ALE RECEPTORILOR VESTIBULARI

Protoneuronul se află în ganglionul Scarpa, care proiectează în cei 4 nuclei vestibulari din bulb. Nucleii vestibulari intervin în menținerea echilibrului corporal prin legăturile lor la nivel central cu centrii mo-

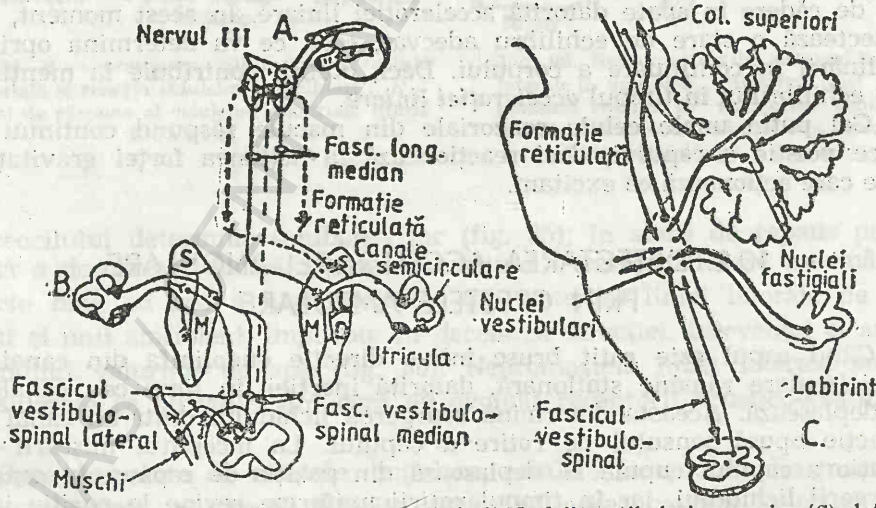


Fig. 99. Unele conexiuni ale receptorilor vestibulari. Nucleii vestibulari: superior (*S*), lateral sau Deiters (*L*), medial (*M*) și descendent sau inferior (*D*): *A* — unele căi ascendente și descendente în *B*; *C* — a se observa conexiunile reciproce dintre nervii vestibulari și măduva spinării, labirint, cerebel, formația reticulată și coliculii superiori. Grosimea liniilor indică numărul relativ de fibre. Aferențele de bază ale nucleilor vestibulari vin din labirint, cerebel, iar eferențele de bază pleacă spre măduva spinării și mezencefal (îndeosebi spre nucleii nervilor oculomotori) (după B r o d a l).

tori (fig. 99). Impulsurile din n. vestibulari ajung în: *a)* prin fasciculele vestibulospinale la motoneuronii mușchilor extensori; *b)* la motoneuronii din măduva cervicală; *c)* prin fasciculul longitudinal median la nucleii oculomotori (II, IV, VI), care realizează controlul mișcărilor nistagmice; *d)* la cerebel; *e)* la n. vestibulari de partea opusă, încât intrările din cele 2 părți ale corpului pot fi prelucrate împreună; *f)* la formația reticulată; *g)* la hipotalamus (aceste fibre sunt implicate în apariția răului de mișcare; *h)* prin intermediul talamusului ajung la cortexul cerebral, implicat în perceperea conștientă a mișcării și orientării în spațiu. După unii autori segmentul central ar fi localizat în girusul postcentral, iar după alții, în porțiunea superioară a lobului temporal. La analiza poziției corpului în spațiu, alături de analizatorul vestibular, participă proprioceptorii musculaturii gâtului și ai corpului, receptorii cutanați (tactili și de presiune) și analizatorul optic.

CAPITOLUL 11

ANALIZATORUL OPTIC

Sensibilitatea vizuală este adaptată pentru recepția și analiza undelor electromagnetice, care la om sunt cuprinse între 400—725 nm.

Vederea are un rol deosebit de important în viața organismelor, prin cantitatea impresionantă de informații recepționate din mediul extern (la om circa 90% din totalul informațiilor pătrund prin ochi), intervenind în cel mai mare grad în adaptarea organismului la mediul de viață, în orientarea spațială, menținerea echilibrului și în activitatea generală a scoarței cerebrale.

Pentru realizarea văzului, în afara celor 3 segmente comune oricărui analizator, s-a dezvoltat în decursul evoluției un *aparat optic,* apt să proiecteze imaginile asupra fotoreceptorilor. Aparatul optic este un sistem de 4 medii refringente (corneea, umoarea apoasă, cristalinul și corpul vitros), având datorită corneei și cristalinului o forță convergentă, capabilă să formeze pe retină imagini reale, răsturnate și mai mici.

11.1. MECANISMUL ACOMODĂRII OCHIULUI

Acomodarea ochiului reprezintă procesul care permite formarea pe retină a imaginilor clare ale obiectelor aflate la diferite distanțe de ochi. La animalele superioare aceasta se realizează, pe de o parte, prin modificarea puterii de refracție a cristalinului, iar pe de altă parte, prin modificarea diametrului pupilei și prin mișcările conjugate ale celor 2 ochi.

La copil, puterea de refracție a cristalinului poate fi mărită de la 9—10 dioptrii (D), puterea unui cristalin neacomodat, la 20 D. Aceasta

se realizează prin creşterea convexităţii în special a feţei anterioare a cristalinului, dovedită prin experienţa lui Purkinje.

Acomodarea cristalinului se realizează astfel: cristalinul este compus dintr-o capsulă foarte elastică (cristaloida), umplute cu proteine fibrilare vâscoase dar transparente. Un cristalin scos din ochi, deci când asupra lui nu se exercită nici un fel de tensiune, ia o formă sferică, datorită elasticităţii capsulei. Când cristalinul este acomodat pentru vederea la distanţă, ligamentul suspensor (zonula Zinn), fixat de capsula cristalinului, este supus unei tensiuni generate de structurile elastice, în special de coroidă (fig. 100). La locul de inserţie a ligamentului suspensor de corpii ciliari se află muşchii ciliari radiari şi circulari. Când se contractă muşchii radiari se diminuă tensiunea exercitată asupra cristalinului, prin împingerea înainte a inserţiei ligamentului. Tracţiunea exercitată asupra cristalinului scade şi în urma contracţiei fibrelor circulare, deoarece se micşorează diametrul cercului de fixare a legamentelor.

Prin contracţia maximă a muşchilor ciliari, puterea de refracţie creşte la maximum. Muşchii ciliari sunt controlaţi de fibrele parasimpatice ataşate de nervul III, care au rol excitator. Sistemul vegetativ, simpatic are un efect redus asupra relaxării m. ciliari, fără a afecta mecanismul normal al acomodării.

Axele vizuale şi diametrul pupilar în acomodare. Actul complet al acomodării cuprinde: *1)* creşterea convexităţii feţei anterioare a cristalinului, *2)* convergenţa ochilor şi 3) micşorarea pupilei. Prin micşorarea diametrului pupilei se reduce *aberaţia de sfericitate şi cromatică* (fig. 101, 102) scade cantitatea de lumină care pătrunde în ochi (lumina care provine de la obiectele mai apropiate este relativ mai puternică) şi, în sfârşit, creşte *profunzimea focarului*. Prin profunzimea focarului se în-

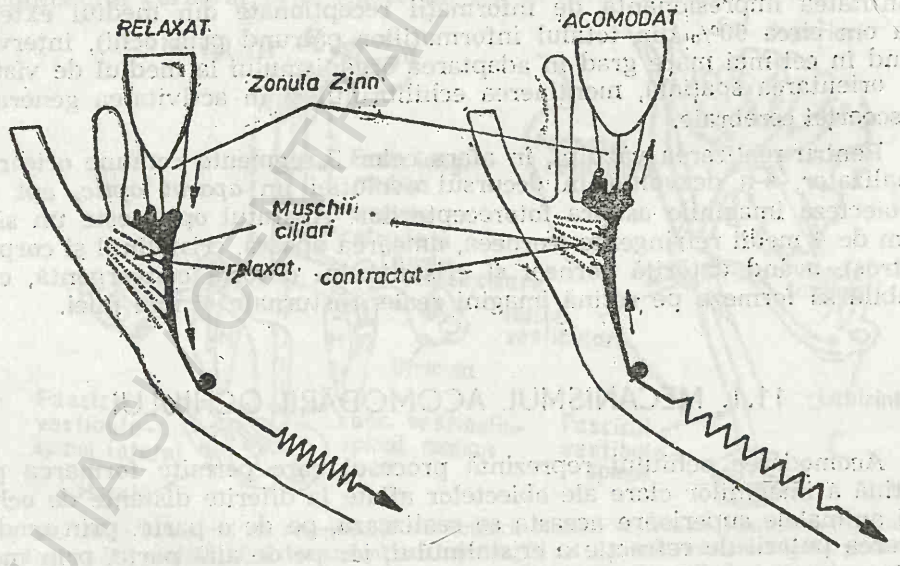


Fig. 100. Acomodarea cristalinului. În partea dreaptă muşchii ciliari sunt contractaţi, determinând o diminuare a tensiunii exercitate de coroidă asupra cristalinului. Ca urmare, cristalinul se bombează (acomodarea la aproape). În stânga, tensiunea exercitată de coroidă (desenată sub forma spiralei) este mărită, iar cristalinul se aplatizează (acomodare la distanţă) (după S c h m i d t).

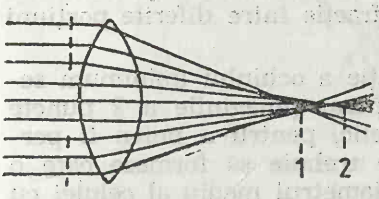


Fig. 101. Aberația de sfericitate. Puterea de refracție a cristalinului crește spre periferie, încât razele nu focalizează într-un singur punct. Irisul înlătură razele marginale.

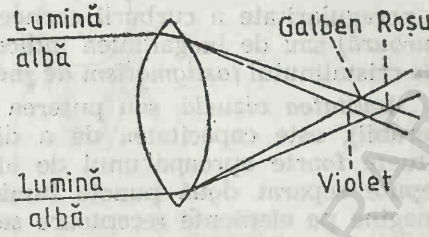


Fig. 102. Aberația cromatică. Lungimile de undă mici sunt mai intens refractate. Razele ce trec prin centrul lentilei sunt mai puțin afectate. Diminuând razele marginale, irisul înlătură aberația cromatică.

țelege distanța de-a lungul căreia poate fi deplasat un fascicul luminos, încât imaginea să rămână clară.

Scara acomodării. Punctul cel mai apropiat de ochi la care un obiect poate fi văzut clar se numește *punctum proximum,* iar punctul cel mai depărtat la care mai este necesară acomodarea se numește *punctum remotum.* Pentru un ochi normal *(emetrop),* „punctum remotum" se găsește la o distanță de 6 m (distanța de la care razele pătrund în ochi paralel, ca și de la un obiect situat la infinit), iar „punctum proximum", între 7 și 40 cm, în raport cu vârsta. Diferența distanțelor dintre punctum proximum și remotum formează *scara acomodării.* Cu înaintarea în vârstă punctul proxim se depărtează treptat, iar la 60 ani, un obiect trebuie să fie la distanță de 1 m pentru a fi clar focalizat pe retină.

Presbiția sau *prestiopia* este termenul dat reducerii progresive a amplitudinii de acomodare. Cristalinul la 50 ani își reduce puterea de acomodare la 2D, iar la 70 ani, la 0,5D. Ca urmare, pentru a fi văzute clar, atât obiectele apropiate cât și cele depărtate, sunt necesari ochelari adecvați fiecărei situații în parte.

Anomaliile de refracție ale ochiului. Sunt indicate în figura 103.

Astigmatismul este un defect de refracție determinat, de regulă, de

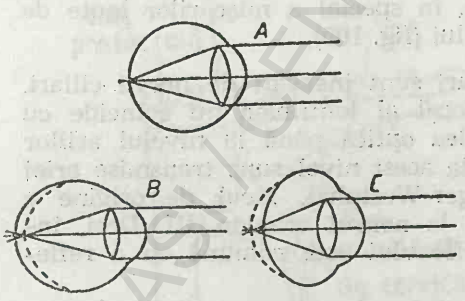


Fig. 103. Anomalii de refracție: *A* — emetropia; *B* — miopia cauzată de creșterea puterii de refracție a sistemului dioptric sau de alungirea globului ocular; *C* — hipermetropia cauzată de scăderea puterii de refracție sau de scurtarea axului antero-posterior al ochiului.

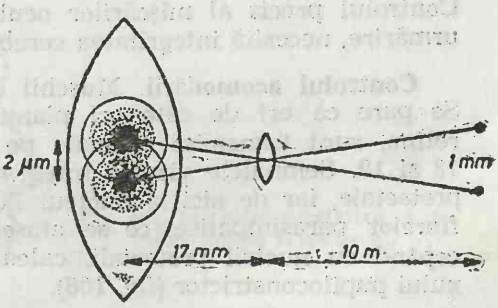


Fig. 104. Acuitatea vizuală (după G u y t o n).

o neregularitate a curburii corneei pe meridianele sale *(astigmatism de curbură)* sau de inegalitatea indicelui de refracție între diferite porțiuni ale cristalinului *(astigmatism de indice)*.

Acuitatea vizuală, sau puterea de rezoluție a ochiului (minimum separabil), este capacitatea de a distinge separat (imaginile a 2 puncte situate foarte aproape unul de altul. Teoretic, pentru a putea fi percepute separat două puncte luminoase, ele trebuie să formeze câte o imagine pe elemente receptoare separate. Diametrul mediu al celulei cu con de la nivelul foveei este de circa 1,5 μm. Un punct luminos aflat la distanță de ochi, datorită imperfecțiunilor sistemelor de lentile, formează o imagine pe retină sub forma unei pete, cu diametrul de circa 11 μm, care prezintă o zonă centrală luminoasă, înconjurată de o zonă umbrită (fig. 104). Pentru a putea fi percepute separat, distanțele dintre zonele centrale trebuie să fie de minimum 2 μm. Aceasta se realizează atunci când unghiul vizual este de un minut. Maximum acuității este de 26 secunde. Acuitatea depinde de luminozitatea obiectului (relația direct proporțională) și de zona retinei (acuitatea maximă este în zona foveei centrale și scade spre periferie).

11.1.1. CONTROLUL MIȘCĂRILOR OCULARE

Mișcările globului ocular se realizează cu ajutorul a 3 perechi de mușchi: dreptul median și lateral; dreptul superior și inferior; oblicul superior și inferior. Fiecare pereche de mușchi prezintă o inervație reciprocă, încât în momentul contracției unuia din ei, celălalt se relaxează. Mișcarea simultană a ambilor ochi în aceeași direcție se numește *mișcarea conjugată a ochilor*.

Centrii de control ai mișcărilor binoculare se află în *formațiunea reticulată* din mezencefal și puncte, *colicului superiori* și *regiunea pretectală*. Ei primesc aferențe din scoarța vizuală *(aria involuntară de fixare a ochiului)*, direct sau prin intermediul „câmpului frontal al ochiului" *(aria voluntară de fixare a ochiului)*. Semnalele care pleacă din receptorii vestibulari sunt responsabili de mișcările nistagmice ale ochiului. Controlul precis al mișcărilor oculare, în special a mișcărilor lente de urmărire, necesită integritatea cerebelului (fig. 105).

Controlul acomodării. Mușchii ciliari sunt inervați de nervii ciliari. Se pare că ori de câte ori planul focal al lentilelor nu coincide cu retina, sunt transmise semnale pe calea optică până la nivelul ariilor 18 și 19. Semnalele vizuale integrate la acest nivel sunt transmise ariei pretectale, iar de aici la nucleul Edinger-Westphal, locul de origine a fibrelor parasimpatice, ce se atașează la nervul cranian III. Deci, începând cu nucleii pretectali, calea reflexului este comună cu a reflexului pupiloconstrictor (fig. 106).

Reflexele pupilare. Irisul are rol de diafragmă ce reglează deschiderea pupilară: fibrele musculare radiale, inervate de simpatic, produc *midriază* (pupilodilatație), iar fibrele circulare ale irisului, inervate de parasimpatic, produc *mioză*. Când lumina pătrunde în ochi, pupila se micșorează. Căile prin care se realizează acest reflex, sunt indicate în figura 106. Fibrele tractusului optic „sinapsează" în regiunea pretec-

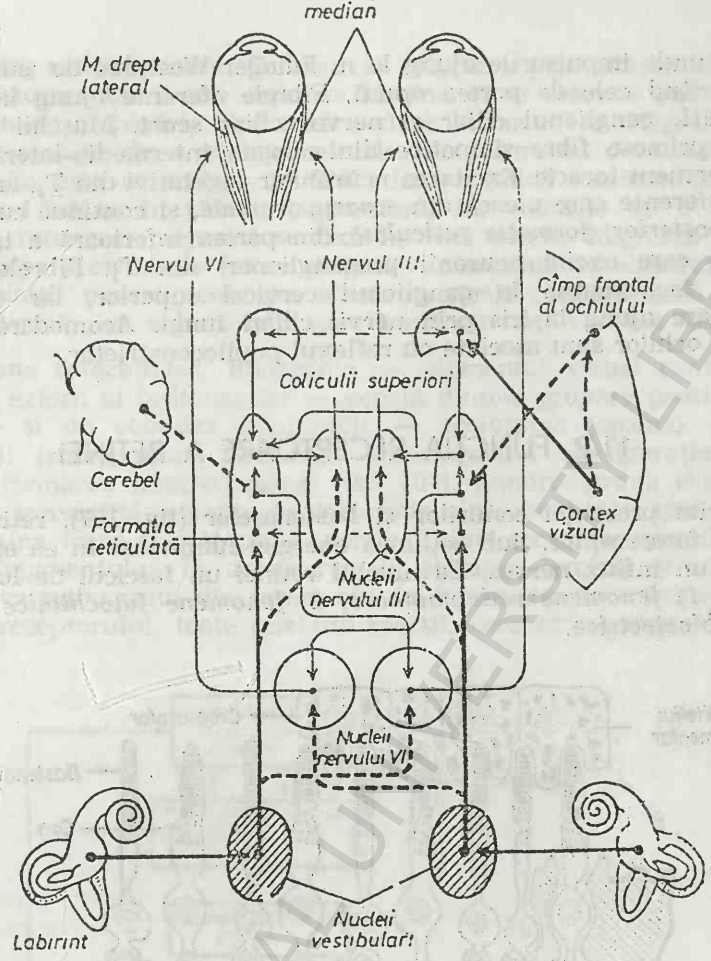


Fig. 105. Mișcările oculare pe orizontală (după S c h m i d t).

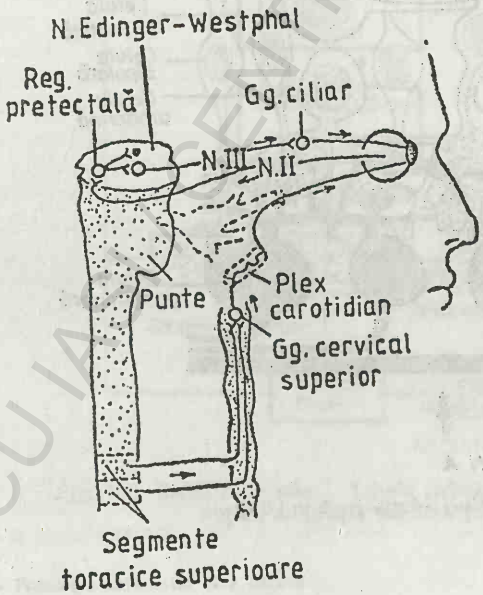


Fig. 106. Inervația vegetativă a ochiului (după G u y t o n).

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tală, de unde impulsurile ajung la n. Edinger-Westphal de ambele părți, predominând cele de partea opusă. Fibrele eferente ajung la iris prin nervul III, ganglionul ciliar și nervul ciliar scurt. Mușchii radiari ai irisului primesc fibre simpatice din coloana intermedio-laterală a primului segment toracic. Excitarea neuronilor vegetativi din T_1, are loc prin fibrele eferente care pleacă din *scoarța frontală,* și continuă cu *hipotalamusul posterior, formația reticulată* din partea inferioară a trunchiului cerebral, care excită neuronii preganglionari din T_1. Fibrele preganglionare fac sinapsă în ganglionul cervical superior, iar cele postganglionare ajung la iris prin nervii ciliari lungi. Acomodarea și convergența ochilor sunt asociate cu reflexul pupiloconstrictor.

11.2. FUNCȚIA RECEPTOARE A RETINEI

Datorită prezenței conurilor și bastonașelor (fig. 107), retina reprezintă un fotoreceptor. Sub acțiunea energiei luminoase în ea apare și se propagă un influx nervos. La nivelul retinei un fascicul de lumină determină: *1) fenomene retinomotoare; 2) fenomene fotochimice* și *3) fenomene bioelectrice.*

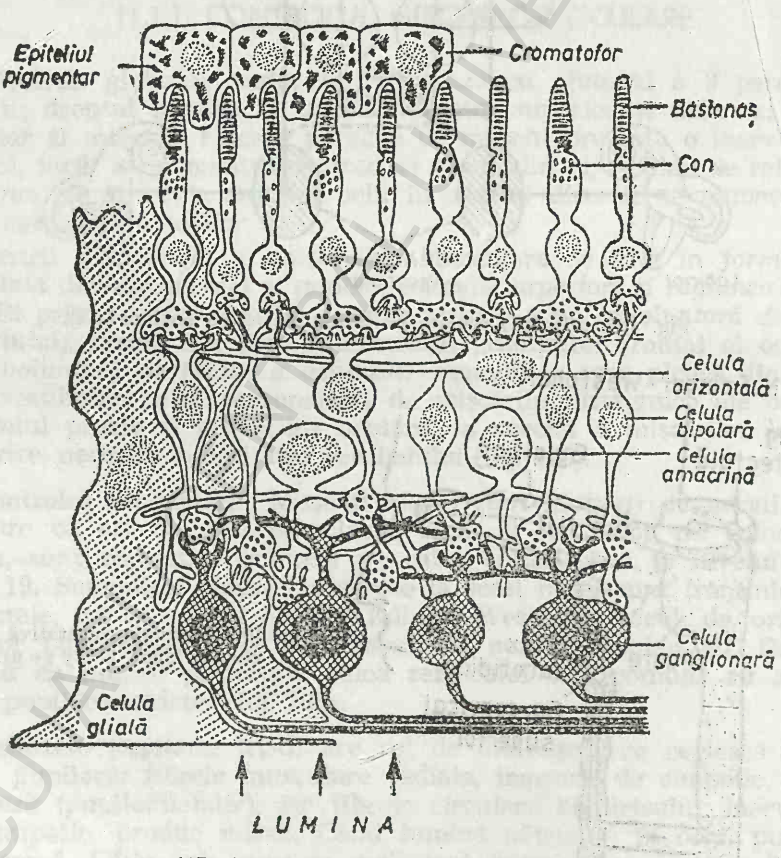


Fig. 107. Structura retinei (după S c h m i d t).

Fenomene retinomotoare. Constau în migrarea pigmentului și a elementelor fotoreceptoare sub acțiunea luminii și se observă mai bine la pești, amfibieni și păsări, fiind mult reduse la mamifere. Migrarea pigmentului are rolul de a proteja celulele receptoare de o excitare prea puternică. Ea este controlată de SNC. Într-o retină luminată bastonașele pătrund adânc în pătura pigmentară, iar conurile au o mișcare inversă; la întuneric migrarea se face în sens invers. Migrarea în sens invers a celor 2 elemente fotoreceptoare a contribuit la elaborarea *teoriei duplicității vederii*, conform căreia conurile recepționează lumina diurnă, colorată, iar substanțele sunt implicate în vederea scotopică.

Fenomene fotochimice. Rodopsina — pigmentul vizual cantonat în segmentul extern al bastonașelor — constă dintr-o grupare prostetică — *retinen* — și un complex lipoproteic — *scotopsina* (opsina). Absorbția luminii izomerizează retinenul, transformând configurația cis în trans- cu formarea lumirodopsinei (fig. 108). Lumirodopsina este instabilă, fiind convertită spontan în metarodopsină, care este apoi hidrolizată în retina trans și scotopsină; aceste ultime secvențe coincid cu decolorarea pigmentului. În aceste reacții, acțiunea luminii se reduce la izomerizarea retinenului din forma cis- în forma trans-, acompaniată de excitarea receptorului, toate celelalte reacții, care sunt exergonice, con-

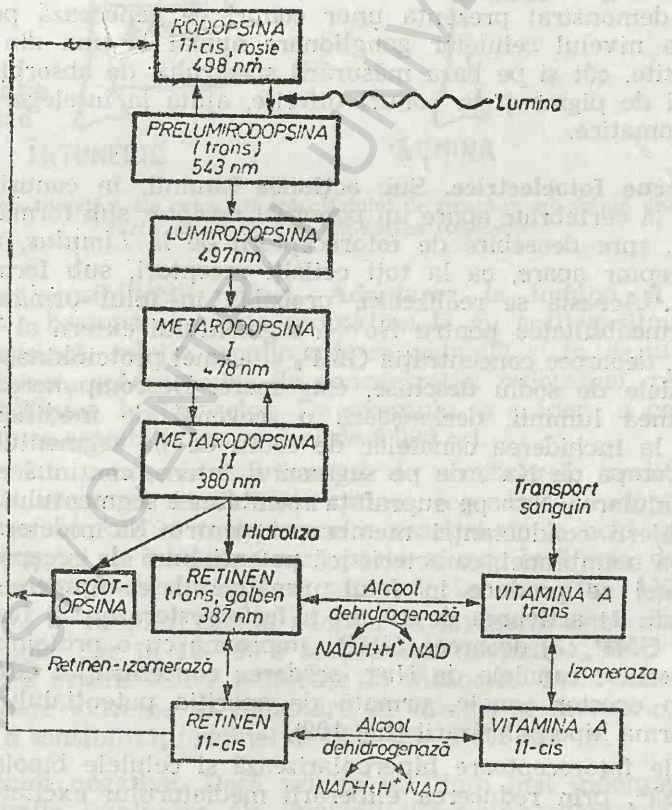


Fig. 108. Ciclul rodopsinei. Cifrele indică lungimea de undă la care se obține absorbția maximă (după P e n z l i n).

tinuându-se spontan în condițiile normale din organism. Când lumina nu mai acționează are loc regenerarea rodopsinei, care urmează o cale inversă. Prima etapă a resintezei rodopsinei constă în convertirea retinenului în forma 11-cis, care are loc la întuneric sub acțiunea retinenizomerazei. Combinarea 11-cis retinenului cu scotopsina are loc spontan, procesul fiind exergonic. Majoritatea 11-cis retinenului este resintetizată prin oxidarea 11-cis vitaminei A, care provine din forma trans- a vitaminei. Când toată scotopsina prezentă s-a recombinat cu retinenul, nu se mai produce reacția de oxidare a vitaminei A; deci, reacția este limitată de disponibilitatea scotopsinei. Când vitamina A lipsește, redopsina consumată nu se mai poate reface și vederea crepusculară nu mai este posibilă. Apare starea numită *hemeralopie*. Vitamina A este depozitată în ficat, citoplasma fotoreceptorilor și stratul pigmentar al retinei.

Retinenul acționează în calitate de grupare prostetică și la cele 3 tipuri de pigmenți descoperiți în conuri, la care fracțiunea proteică este *fotopsina*. Ușurința cu care acești pigmenți sunt izomerizați de lumină este comparabilă cu aceea a rodopsinei, dar viteza de regenerare este de 3—4 ori mai lentă comparativ cu rodopsina. Au fost identificați 3 fotopigmenți din conuri: *eritrolabul*, sensibil pentru roșu, *clorolabul*, sensibil pentru verde și respectiv *cianolabul*, pentru albastru. Existența celor 3 tipuri de pigmenți a fost dovedită prin tehnica microelectrozilor, prin care s-a demonstrat prezența unor conuri ce generează potențiale de acțiune la nivelul celulelor ganglionare numai la una din cele 3 culori amintite, cât și pe baza măsurării spectrului de absorbție. Prezența a 3 tipuri de pigmenți în conuri diferite, ajută la înțelegerea realizării vederii cromatice.

Fenomene fotoelectrice. Sub acțiunea luminii, în conurile și bastonașele de la vertebrate apare un *potențial receptor* sub forma unei hiperpolarizări, spre deosebire de fotoreceptorii de la *Limulus*, unde potențialul receptor apare, ca la toți ceilalți receptori, sub forma unei depolarizări. Aceasta se realizează, probabil, în felul următor: la întuneric, permeabilitatea pentru Na^+ a segmentului extern al bastonașelor este mare, deoarece concentrația GMP_c și a unei proteinkinaze, care menține canalele de sodiu deschise, este mare. Descompunerea rodopsinei sub acțiunea luminii, declanșează o secvență de modificări chimice, care duc la închiderea canalelor de sodiu de pe segmentul extern, în timp ce pompa de Na^+, de pe segmentul intern, continuă să expulzeze Na^+. Acumularea Na^+ pe suprafața membranei segmentului extern, din cauza scăderii conductanței membranei pentru Na^+, determină hiperpolarizarea membranei, caracteristică potențialului de receptor. Scăderea conductanței se produce în felul următor: descompunerea rodopsinei declanșează: *1)* activarea de 10 ori a fosfodiesterazei; *2)* fosfodiesteraza scindează GMP_c; *3)* deoarece GMP_c împreună cu o proteinkinază mențineau deschise canalele de Na^+, scăderea concentrației GMP_c duce la închiderea acestor canale, urmată de apariția potențialului de receptor sub forma hiperpolarizării (fig. 109).

Celulele fotoreceptoare hiperpolarizează și celulele bipolare, cu care „sinapsează", prin reducerea eliberării mediatorului excitator; la întuneric, mediatorul este eliberat continuu din fotoreceptor. Potențialul de acțiune va apărea tocmai la nivelul celulelor ganglionare.

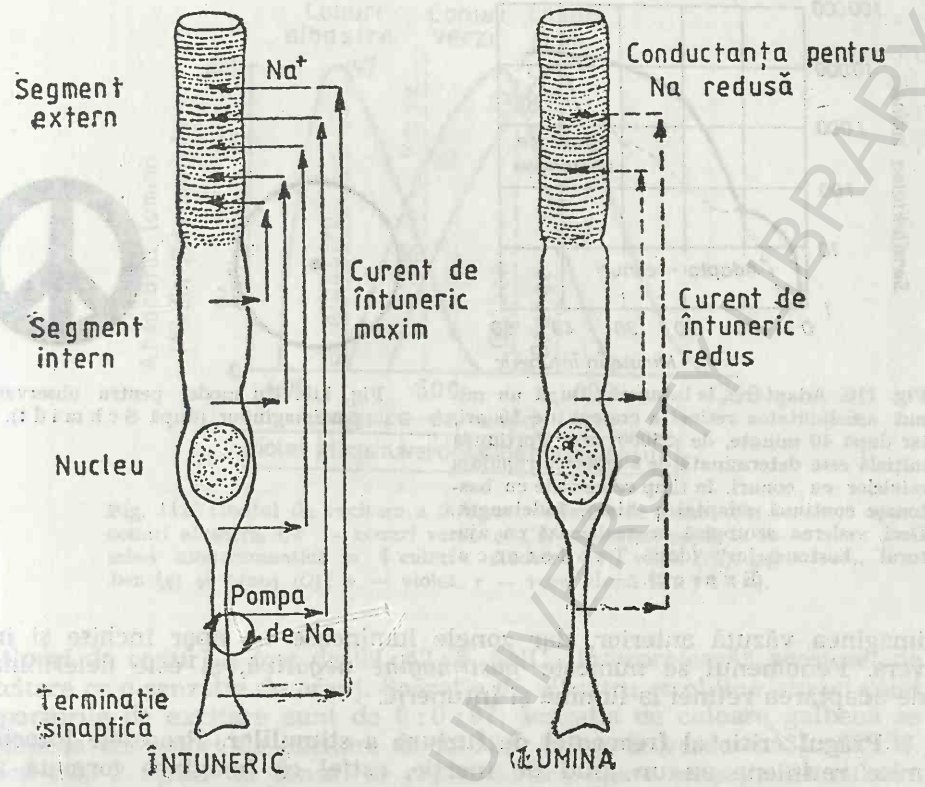


Fig. 109. Bazele teoretice ale generării potențialului de receptor sub forma unei hiperpolairzări cauzate de descompunerea rodopsinei.

Reglarea sensibilității retinei. Adaptarea la lumină și întuneric. Sensibilitatea bastonașelor este proporțională cu antilogaritmul concentrației rodopsinei, relația menținându-se valabilă și în cazul conurilor. Cu alte cuvinte, scăderi mici ale concentrației rodopsinei, reduc foarte mult sensibilitatea bastonașelor. De exemplu, o scădere a concentrației cu 0,6% reduce sensibilitatea retinei de 6 000 ori.

Adaptarea la întuneric este însoțită de următoarele modificări: dilatarea pupilei, creșterea sensibilității retinei, regenerarea rodopsinei, unele modificări structurale și o deplasare a reacției de la acid spre alcalin. Diametrul pupilei de la circa 2 mm poate ajunge la 8 mm, determinând creșterea cantității de lumină ce pătrunde în ochi (fig. 110).

Adaptarea la lumină. Ochiul adaptat la întuneric este orbit chiar de o lumină slabă, dar în 15—60 s se produce adaptarea, timp în care au los fenomene inverse celor petrecute la întuneric. Dacă luăm în considerare limitele extreme ale adaptării la lumină și întuneric, rezultă o modificare a sensibilității retinei de 500 000—1 000 000 ori.

Postimagini negative. Dacă privim un timp mai îndelungat o imagine, porțiunile luminoase ale imaginii determină adaptarea retinei la lumină, iar zonele întunecoase, o adaptare la întuneric. Dacă după circa 30 s întoarcem privirea spre punctul negru din figura 111, vom revedea

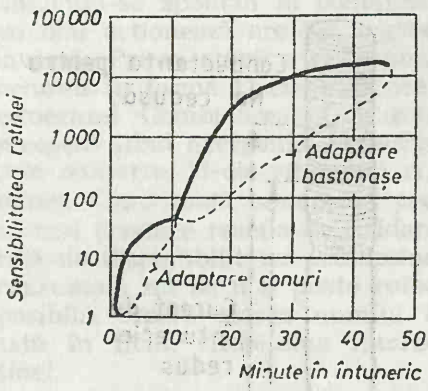


Fig. 110. Adaptarea la întuneric. După un minut sensibilitatea retinei a crescut de 10 ori, iar după 40 minute, de 25000 ori. Porțiunea inițială este determinată de adaptarea rapidă a celulelor cu conuri, în timp ce celulele cu bastonașe continuă adaptarea timp îndelungat. Deci, vederea scotopică se realizează cu ajutorul „bastonașelor" (după Teodorescu-Exarcu).

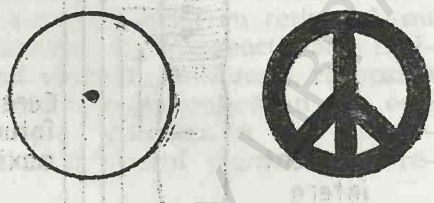


Fig. 110. Un model pentru observarea postimaginilor (după Schmidt).

imaginea văzută anterior, dar zonele luminoase ne apar închise și invers. Fenomenul se numește *postimagine negativă*, și este determinat de adaptarea retinei la lumină și întuneric.

Pragul critic al frecvenței de fuziune a stimulilor. Procesele fotochimice retiniene au un grad de inerție, astfel că imaginea formată pe retină persistă 0,05—0,5 s. Din această cauză, licăririle succesive ale luminii pot fi fuzionate, dând senzația de continuitate (principiu pe care se bazează televiziunea și cinematografia). Frecvența minimă la care apare senzația de continuitate se numește *pragul de fuziune a stimulilor*. El depinde de intensitatea luminoasă. La intensități mici apare fuziunea stimulilor chiar la o frecvență de 2—6/s, în timp ce la iluminare puternică, frecvența de fuziune atinge valori de 60/s (ca la televiziune). Diferența rezultă din faptul că la iluminare puternică operează îndeosebi conurile, care pot decela modificări mai rapide în iluminare comparativ cu bastonașele.

Vederea colorată. Au fost propuse mai multe teorii în vederea explicării vederii colorate. Toate acestea se bazează pe constatarea că ochiul uman poate detecta aproape orice nuanță de culoare, dacă se amestecă în proporții adecvate culorile primare (roșu, verde și albastru).

Teoria tricomatică a lui Young Helmholtz susține existența la nivelul retinei a 3 tipuri de conuri, fiecare conținând o substanță fotochimică, asupra căreia acționează razele uneia sau alteia din culorile primare. O celulă fotoreceptoare va fi excitată de o anumită lungime de undă a luminii monocromatice, în funcție de eficiența cu care pigmentul absoarbe această lungime de undă. După cum se observă în figura 112, lumina monocromatică cu lungimea de undă de 580 nm excită în cel mai mare grad conurile pentru roșu (99% din absorbția maximă), dar și conurile pentru verde însă într-un grad de numai 42%, iar conurile pentru albastru nu sunt excitate (0%). Deci, raportul de excitare al celor

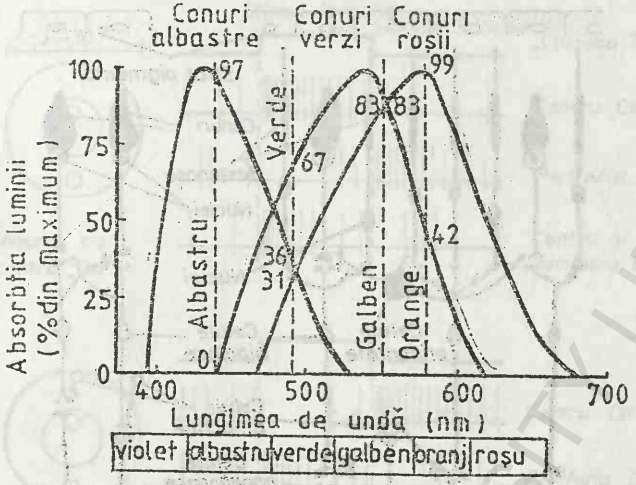


Fig. 112. Gradul de excitare a 3 tipuri diferite de conuri (*CA* — conuri albastre, *CV* — conuri verzi și *CR* — conuri roșii) la lumina monocromatică a 4 culori: albastru (*A*), verde (*vd*), galben (*g*) și oranj (*O*); *v* — violet, *r* — roșu (după G u y t o n).

3 tipuri de conuri a fost de 99 : 42 : 0. SNC „interpretează" acest set de excitare ca o senzație de oranj. Senzația de albastru se obține atunci când raporturile de excitare sunt de 0 : 0 : 97; senzația de culoare galbenă se obține la un raport de excitare de 83 : 83 : 0, iar de verde la 31 : 67 : 36. Dacă cele 3 tipuri de conuri se excită la fel, apare senzația de culoare albă.

Dacă asupra unui ochi acționează lumina monocromatică roșie, iar asupra celuilalt o lumină verde, obiectul perceput ne apare galben. Totuși, senzația de culoare, pe care o obținem în acest mod nu este atât de clară ca atunci când aceleași lungimi de undă acționează simultan asupra aceleiași retine. Aceasta ne demonstrează că analiza culorilor se efectuează atât în segmentul periferic, al analizatorului, cât și în celelalte părți ale lui.

Lipsa unuia sau a tuturor pigmenților pentru vederea colorată determină anomalii de vedere cromatică. Lipsa conurilor pentru roșu determină *protanopia,* a celor pentru verde — *deuteranopia,* iar a conurilor pentru albastru — *tritanopia; acromatopsia* se caracterizează prin lipsa totală a vederii cromatice.

Vederea cromatică a fost demonstrată și la unii pești, amfibieni, reptile și păsări. Majoritatea mamiferelor, cu excepția primatelor, sunt inapte de a percepe culorile. De regulă, vederea colorată este legată de activitatea conurilor, dar la broaște s-au evidențiat, alături de conuri, și bastonașe cu rol în vederea colorată, unele cu rodopsină, ce absoarbe lumina albastră-verde și altele ce conțin un pigment verde, ce absoarbe lumina albastră. Printre nevertebrate, insectele posedă o mare capacitate de discriminare a culorilor.

Organizarea funcțională a retinei. Fiecare retină conține circa 125 milioane bastonașe și 5,5 milioane conuri și numai un milion de fibre

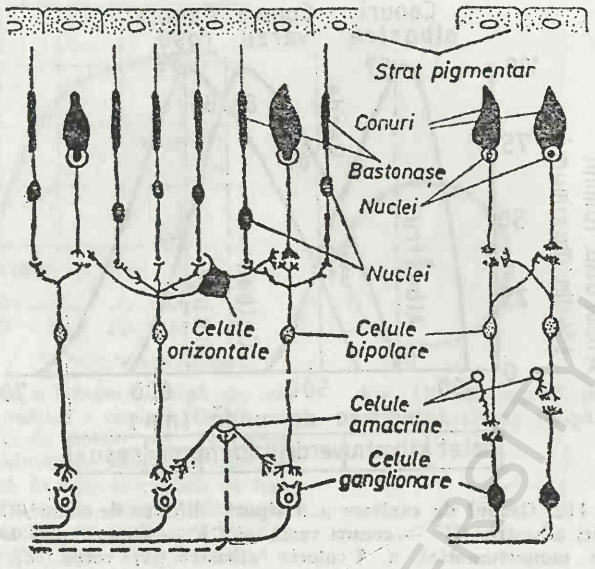


Fig. 113. Organizarea retinei. Aria periferică la stânga, iar foveea în partea dreaptă. În zona foveei nu există convergență (după G r o z a).

ale nervului optic. Deci, există o convergență de circa 125 bastonașe și 5 conuri pe fiecare celulă ganglionară. Cu cât ne apropiem de zona centrală, spre fovee, convergența devine tot mai mică, iar conurile și bastonașele, tot mai subțiri (fig. 113). Aceste 2 efecte cresc treptat acuitatea vizuală spre centrul retinei, acuitatea maximă realizându-se la nivelul foveei.

Retina periferică este mult mai sensibilă la lumina slabă, datorită sumării spațiale a impulsurilor: în zonele cele mai periferice converg spre aceeași fibră a nervului optic circa 300 bastonașe. În plus, bastonașele sunt mai sensibile comparativ cu conurile.

Neurofiziologia celulelor ganglionare. Totalitatea celulelor receptoare, bipolare, orizontale și amacrine, care sunt în conexiune directă sau indirectă cu o celulă ganglionară, formează *câmpul receptor* (CR) al celulei ganglionare. La nivelul retinei, CR au o dispoziție circulară, prezentând un centru și o zonă periferică cu acțiune antagonică. Există CR ale căror zone centrale, în urma stimulării, intensifică frecvența de descărcare în celulele ganglionare, deci, *CR cu centru ON*. Iluminarea zonei periferice a unui CR cu centru „ON" provoacă o inhibiție, o scădere a frecvenței potențialelor de acțiune (fig. 114). Dacă se excită simultan centrul și periferia CR, răspunsul centrului, de regulă, domină; după întreruperea stimulului se produc fenomene inverse.

CR al neuronilor cu centru „OFF" prezintă, de asemenea, o organizare antagonică: iluminarea centrului produce inhibiție, iar întreruperea luminii determină excitarea celulelor ganglionare, în timp ce excitarea zonei periferice produce activarea, iar întreruperea luminii provoacă inhibiția celulelor ganglionare (fig. 114).

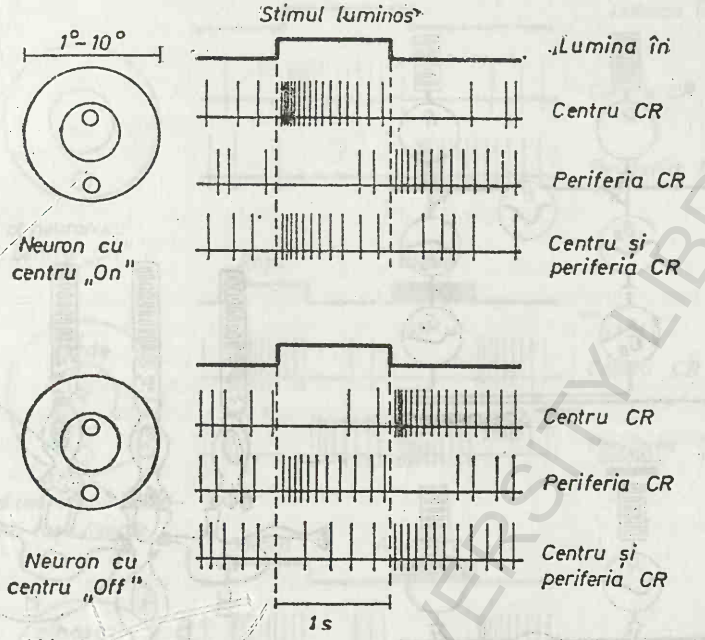


Fig. 114. Organizarea funcțională a câmpului receptor (*CR*) cu centru „ON" sau „OFF". Pentru analiza tipului de *CR* se proiectează un fascicul luminos în centrul (*C*) al *CR*, la periferia (*P*) a *CR* sau simultan (după S c h m i d t).

Existența CR cu centru ON sau OFF se explică prin existența a 2 tipuri de celule bipolare; tip *A* și *B* (fig. 115) și a conexiunilor celulelor orizontale. Fotoreceptorul, excitat prin acțiunea directă a luminii, hiperpolarizează tipul *A* de celulă bipolară și depolarizează tipul *B*. Modificările de biopotențial de la nivelul celulei bipolare determină modificări în sens invers ale celulelor ganglionare. Deci, celula ganglionară, inervată prin celula bipolară de tip *A*, se depolarizează prin activare directă, având CR de tip ON. Celulele ganglionare inervate direct prin tipul B de celule, au CR de tip OFF.

Celulele orizontale prezintă multe ramificații laterale, ce „sinapsează" electrotonic cu celulele receptoare și bipolare (fig. 116). Modificarea bioelectrică a celulelor orizontale, cauzată de celula receptoare, afectează cele 2 tipuri de celule bipolare în moduri diferite. Deoarece excitarea directă a celulelor bipolare produce un efect invers comparativ cu excitarea prin celule orizontale, aceasta accentuează contrastul semnalelor vizuale prin procesul *inhibiției laterale*.

Celulele amacrine sunt excitate prin celule bipolare și excită, la rândul lor, celulele ganglionare. Când sunt excitate prin celule bipolare, ele răspund rapid la început, după care semnalul dispare în câteva fracțiuni de secundă. De aceea, se consideră că celulele amacrine transmit semnale spre creier, care informează despre modificări rapide ale intensității luminoase.

*

În privința reacției celulelor ganglionare la *stimuli cromatici*, au fost găsite câteva tipuri de CR: cu centru ce reacționează la lumina roșie iar periferia la lumina verde; cu centru care reacționează la lumina gal-

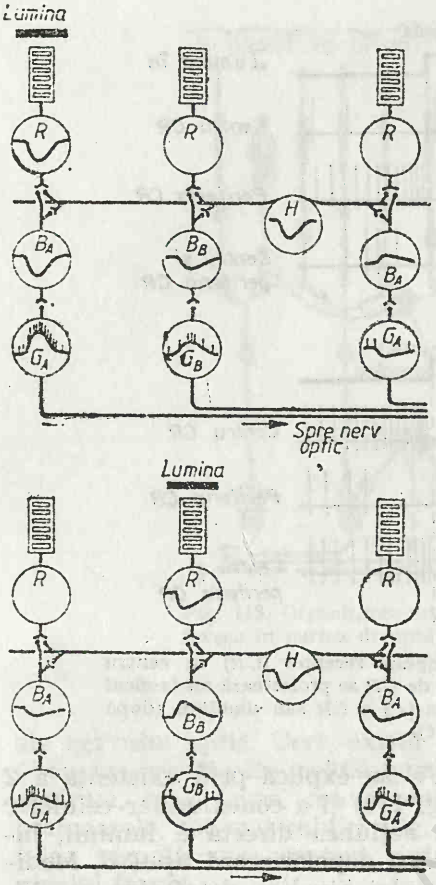


Fig. 115. Organizarea retinei, responsabilă de existența *CR* de tip „ON" sau „OFF". Celula bipolară de tip *A* se hiperpolarizează puternic prin activare directă prin receptor (*R*) și se hiperpolarizează slab prin aferențele transmise prin celulele orizontale (*H*). Tipul *B* de celule bipolare se depolarizează puternic prin excitare directă de la *R* și se hiperpolarizează slab prin celulele *H* (după Eckert).

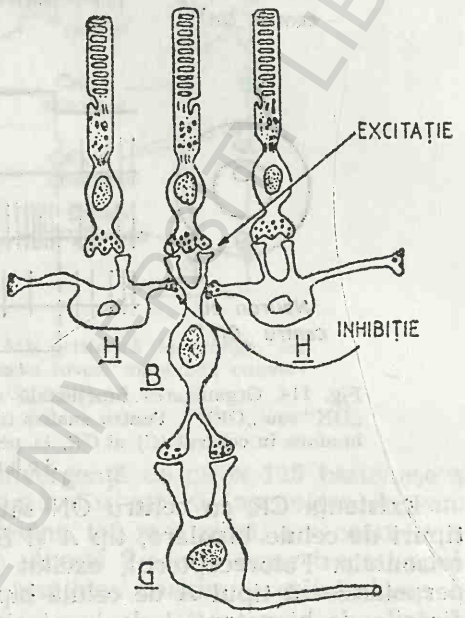


Fig. 116. Aranjarea tipică a bastonașelor celulelor bipolare (*B*), orizontale (*H*) și ganglionare (*G*). Celulele *H* sunt excitate de bastonașe și inhibă celulele bipolare.

bună, iar periferia la lumina albastră, precum și CR ce reacționează la fel la diferite lungimi de undă din spectrul vizibil, deci, CR pentru lumină/întuneric (fig. 117). Existența celulelor ganglionare, care reacționează diferit la culori variate, constituie o dovadă că analiza culorilor începe în segmentul periferic al analizatorului optic.

Neurofiziologia contrastului simultan. Figura 118 ilustrează contrastul simultan. El poate fi explicat pe baza modului de organizare a CR cu centru ON sau OFF (fig. 119). Din această figură rezultă că perceperea subiectivă a gradului de iluminare în procesul contrastului simultan este corelată cu frecvența impulsurilor din neuronii ganglionari care au CR cu centru ON.

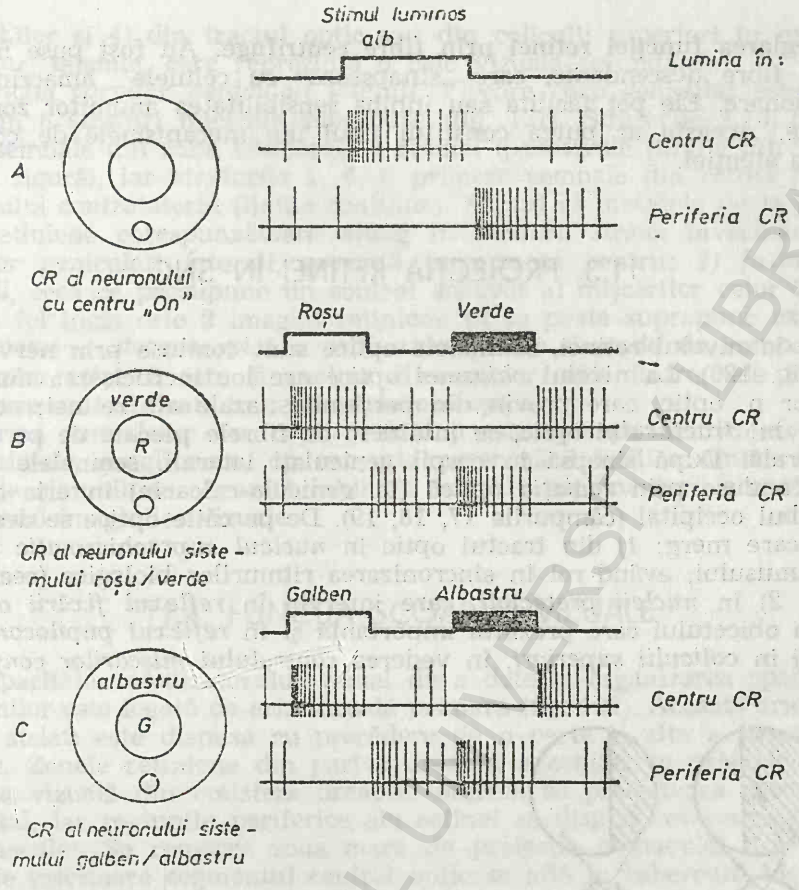


Fig. 117. Organizarea câmpurilor receptoare pentru lumina colorată: *C* — centru; *CR* — câmp receptor; *P* — periferie; *R* — roşu; *G* — galben; *A* — sistemul lumină-întunerec; *B* — lumina roşie proiectată în centrul *CR* activează celulele ganglionare, iar asupra periferiei provoacă inhibiţie. Lumina verde acţionează invers. Tot aşa se interpretează şi în *C* (după S c h m i d t).

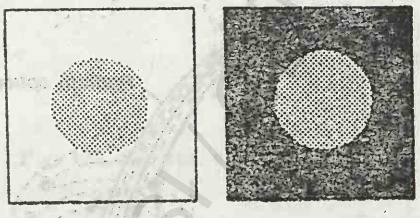


Fig. 118. Contrastul simultan. Fixând cu privirea discul stâng la distanţa de 50 cm, marginea sa ne apare mai luminoasă. Discul de pe fondul alb ne apare mai închis la culoare decât discul de pe fondul negru (după S c h m i d t).

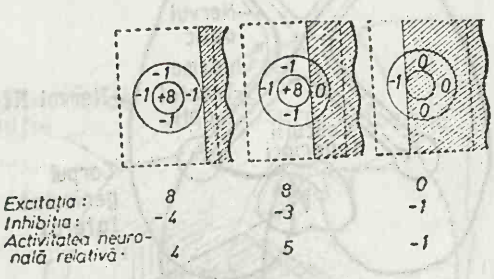


Fig. 119. Modificarea răspunsului celulei ganglionare cu câmp receptor (*CR*) de tip „ON" la deplasarea graniţei lumină/întuneric de-a lungul *CR*. Numerele din figură indică nivelul relativ de excitare sau inhibare. În *A*, atât centrul, cât şi periferia sunt iluminate uniform, iar excitarea netă — . În *B* apare o diminuare a inhibiţiei, excitarea netă fiind maximă (egală cu 5). În *C* este stimulată o zonă redusă din aria inhibitoare, iar centrul *CR* este întunecat. Rezultanta reprezintă o inhibiţie a activităţii spontane a celulei ganglionare (după S c h m i d t).

Reglarea funcției retinei prin fibre centrifuge. Au fost puse în evidență fibre descendente, care „sinapsează" cu celulele amacrine sau ganglionare. Ele pot facilita sau inhiba sensibilitatea anumitor zone retiniene. Aceasta ar putea constitui unul din mecanismele de concentrare a atenției.

11.3. PROIECȚIA RETINEI ÎN SNC

De la nivelul retinei, semnalele optice sunt conduse prin nervii optici (fig. 120). La nivelul *chiasmei optice* are loc încrucișarea numai a fibrelor n. optic, care provin din porțiunile nazale ale retinei; acestea, la nivelul *tractusului optic,* se întâlnesc cu fibrele plecate de pe retina temporală. După sinapsă în corpii geniculați laterali, semnalele optice sunt conduse prin *radiația optică* (fs. geniculo-calcarin) în aria striată din lobul occipital (câmpurile 17, 18, 19). De pe căile optice se desprind fibre care merg: *1)* din tractul optic în *nucleul suprachiasmatic* al hipotalamusului, având rol în sincronizarea ritmurilor biologice (ceas biologic); 2) în *nucleii pretectali,* care intervin în *reflexul fixării ochilor* asupra obiectului care prezintă importanță și în *reflexul pupiloconstrictor; 3)* în *coliculii superiori,* în vederea *controlului mișcărilor conjugate*

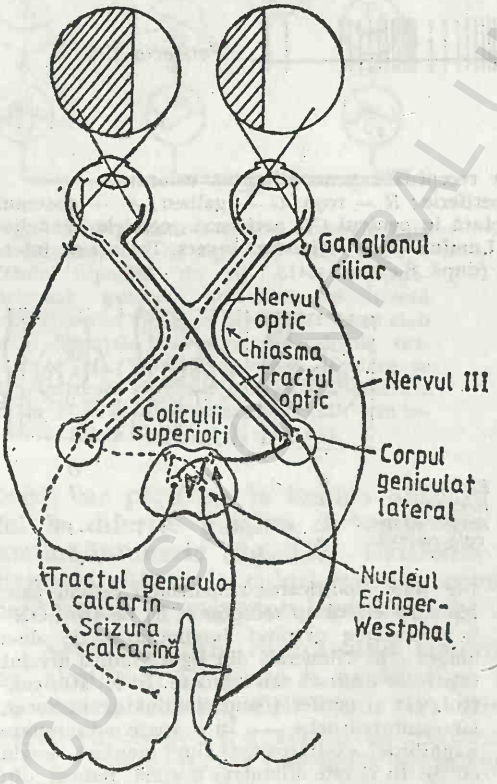


Fig. 120. Căile optice.

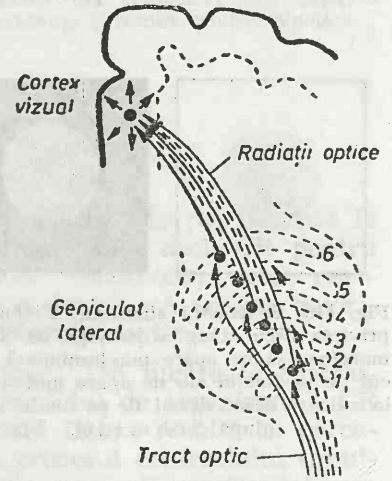


Fig. 121. Corpul geniculat lateral.

ale ochilor și 4) din tractul optic sau din coliculii superiori în *nucleul pulvinar*, talamic, care reprezintă o cale vizuală secundară.

Funcția corpilor geniculați laterali. Fiecare corp geniculat este format din 6 straturi nucleate suprapuse (fig. 121). Straturile 2, 3, 5 primesc semnale din zona temporală a retinei ipsilaterale (liniile întrerupte de pe figură), iar straturile 1, 4, 6 primesc semnale din retina nazală a ochiului contralateral (liniile continue). Faptul că mesajele de la punctele retiniene corespunzătoare ajung în teritorii strâns învecinate ale corpilor geniculați laterali, prezintă importanță pentru: *1) fuzionarea vederii,* ceea ce presupune un control adecvat al mișcărilor celor 2 ochi în așa fel încât cele 2 imagini retiniene să se poată suprapune exact și *2) perceperea stereoscopică a profunzimii,* care depinde de compararea imaginilor celor 2 ochi și analiza diferențelor mici dintre cele 2 imagini, care sunt utilizate în vederea stereoscopică.

Forma semnalelor din corpii geniculați este aproape identică cu aceea din celulele ganglionare, cu excepția accentuării liniilor dintre zonele excitate și inhibate. Această inhibiție laterală suplimentară accentuează contrastul imaginilor vizuale.

11.4. FUNCȚIA SCOARȚEI VIZUALE

Capacitatea analizatorului vizual de a detecta organizarea spațială a imaginilor este legată de aria vizuală primară (fig. 122). Această arie (cortexul striat) este dispusă cu precădere de o parte și alta a fisurii calcarine. Zonele retiniene din partea dreaptă a ochilor se proiectează pe scoarța vizuală din emisfera dreaptă. Macula se proiectează spre polul occipital, iar regiunile periferice ale retinei se dispun concentric în jurul maculei. Se remarcă zona mare de proiecție a maculei. La vertebratele inferioare segmentul central optic se află în tuberculii bigemeni *(tectum opticum).*

Organizarea câmpurilor corticale occipitale. Cercetările efectuate pe animale au demonstrat că neuronii cortexului vizual pot fi divizați în

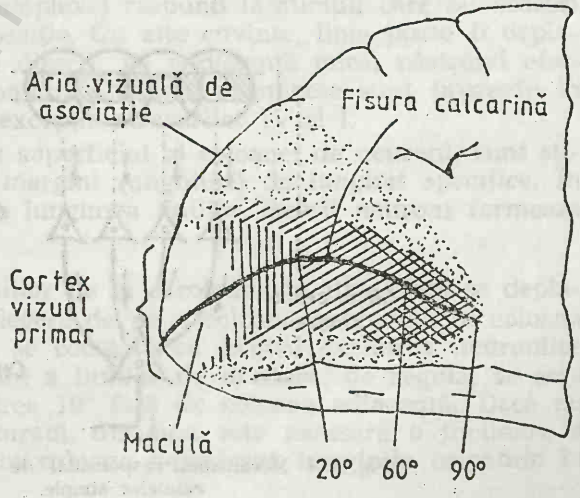


Fig. 122. Scoarța vizuală.

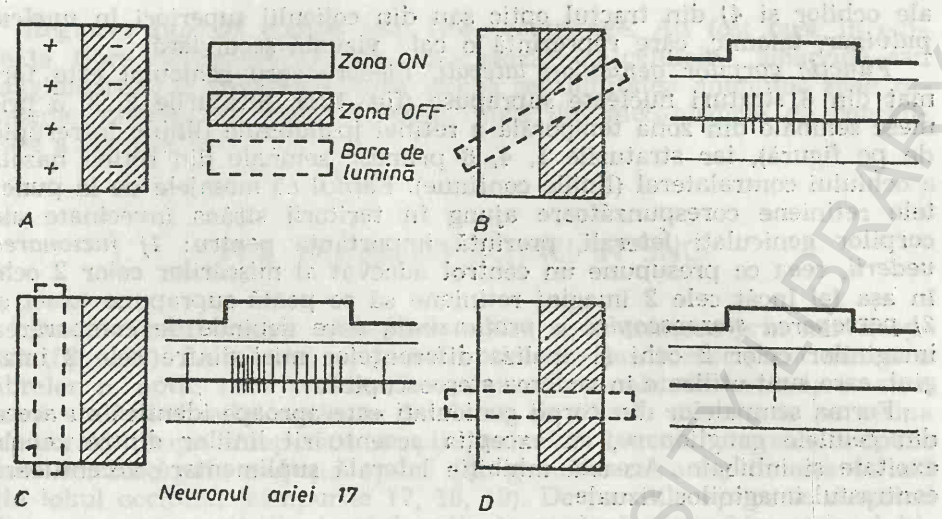


Fig. 123. Organizarea unui câmp receptor simplu din cortexul vizual. Lumina determină efectul maxim asupra celulelor simple, când se suprapune peste zona „ON" a *CR*; dacă lumina pătrunde în zona „OFF", celulele sunt inhibate (după H u b e l și W i e s e l).

3 categorii: *simpli, complecși* și *hipercomplecși*. Un număr redus de celule simple prezintă câmpul receptor (CR) sub formă circulară, ca la celulele ganglionare retiniene; majoritatea CR nu sunt dispuse sub formă concentrică, ci în diferite combinații, cu particularitatea că zonele excitatorii (ON) sunt separate de cele inhibitorii (OFF) printr-o *margine rectilinie* (fig. 123). Mecanismul prin care neuronii cortexului vizual detectează în special liniile și nu spoturile ar putea fi explicat prin aceea că celula simplă din stratul IV al scoarței vizuale primare primește aferențe excitatorii din celulele corpului geniculat, al căror centru ON este dispus pe retină sub formă liniară (fig. 124). Când se excită un singur neuron ganglionar de pe retină, intensitatea semnalului este subliminală pentru a excita celula corticală simplă.

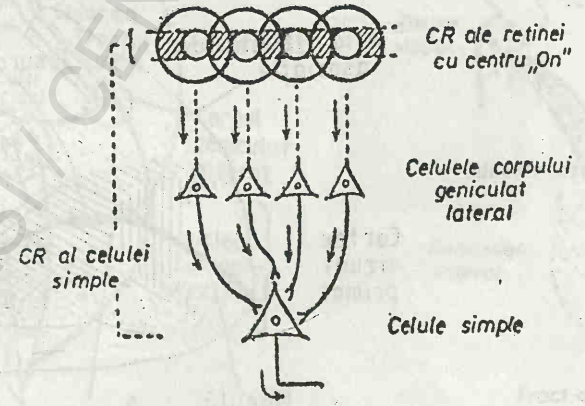


Fig. 124. Mecanismul responsabil de forma *CR* a celulelor simple.

Celulele corticale „simple“ inervează *„celulele complexe“*. Ele răspund numai la contururi drepte, cu o anumită orientare specifică. Mulți neuroni corticali complecși sunt activați mai intens când un model excitator se află în mișcare. În acest caz prezintă importanță și direcția de mișcare (fig. 125). Celulele complexe inervează celulele corticale hipercomplexe, ce răspund la configurații de tipul unghiurilor sau a liniilor paralele.

Neuronii simpli sunt localizați în aria 17, cei complecși în ariile 17, 18 și 19, iar cei hipercomplecși în ariile 18, 19.

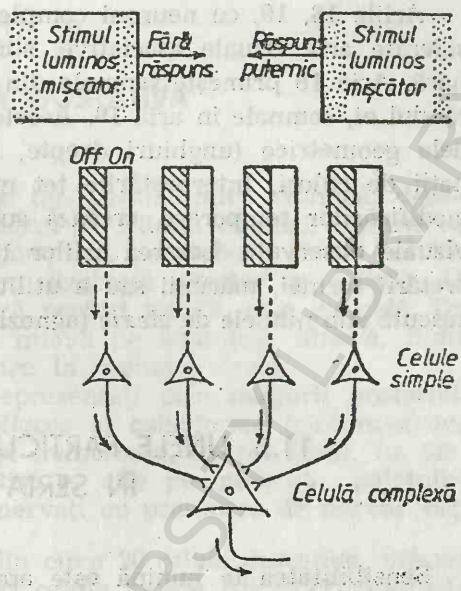


Fig. 125. Excitarea celulelor complexe are loc numai atunci când stimulul luminos acționează inițial asupra zonei *ON* a *CR* al celulelor simple (după Eckert).

Organizarea columnară a scoarței vizuale. Scoarța vizuală prezintă o organizare columnară (sub formă de coloane). Fiecare coloană din cele câteva mii de coloane existente, are un diametru de circa 0,2—0,5 mm și se întinde de-a lungul celor 6 straturi de pe suprafața scoarței cerebrale spre profunzimea ei. Semnalele din corpii geniculați se termină în stratul IV cortical, de unde difuzează în sus și în jos de-a lungul coloanei. Semnalele de la nucleul pulvinar ajung inițial în stratul I. Ele au, probabil, un rol modulator.

. În cadrul fiecărei coloane celulele simple din stratul IV răspund la linii care au pe retină o singură înclinare și sunt orientate într-o singură direcție. Deci, acești neuroni sunt *detectorii liniilor,* având *specificitate de direcție și de poziție.*

O dată ce semnalul se deplasează din stratul IV de-a lungul coloanei, unii neuroni (celulele complexe) răspund la stimuli care au aceeași direcție, dar nu și aceeași poziție. Cu alte cuvinte, linia poate fi deplasată ușor lateral în ambele direcții pe o distanță mică, păstrând efectul stimulator asupra neuronului. Celulele complecse sunt prezente în toate straturile coloanei cu excepția straturilor IV și I.

Mulți neuroni din stratul superficial al coloanei de neuroni, sunt stimulați numai de linii sau margini (unghiuri) de *lungimi specifice.* În felul acesta se poate analiza lungimea liniilor. Acești neuroni formează *celulele hipercomplexe.*

Schimbarea orientării liniilor de la o coloană la alta. Dacă se deplasează microelectrodul de culegere de pe o coloană neuronală în coloana vecină din cortexul vizual, se constată că pentru excitarea neuronilor este necesară o altă orientare a liniilor de excitare; de regulă, se cere un unghi care diferă cu circa 10° față de coloana adiacentă. Dacă ne deplasăm spre coloana alăturată, din nou este necesară o înclinare a liniilor cu 10°. Deci, diferite coloane detectează imaginile orientate în direcții diferite.

Ariile 18, 19, cu neuroni complecși și hipercomplecși, care sunt considerate arii vizuale asociative, sunt organizate tot sub formă columnară. Aria 18 primește semnale din aria vizuală primară și transmite, la rândul ei, semnale în aria 19. Aceste arii sunt stimulate de anumite modele geometrice (unghiuri drepte, linii curbe) sau de anumite combinații de culori. Interpretările tot mai complexe ale culorilor, formelor, modificărilor temporare, creează subiectului impresia generală a scenei vizuale observate. Lezarea ariilor 18, 19 diminuează posibilitatea interpretării formei, mărimii sau a utilității imaginilor vizuale, anomalie cunoscută sub numele de *alexie* (agnozie vizuală).

11.5. UNELE PARTICULARITĂȚI ALE VEDERII ÎN SERIA ANIMALĂ

Sensibilitatea la lumină este aproape universal prezentă în lumea animală și chiar a plantelor *(fototropisme)*, dar capacitatea de analiză a formelor și mișcărilor s-a dezvoltat și perfecționat doar în cadrul a 3 încrengături: artropode, moluște și vertebrate.

Acomodarea ochiului cu ajutorul cristalinului. Se face prin deplasarea acestuia față de retină sau prin modificarea sfericității, care a fost descrisă. Deplasarea cristalinului se realizează cu ajutorul unor mușchi, prin contracția cărora crește presiunea intraoculară, ceea ce determină deplasarea cristalinului față de retină (la *Cefalopode)*.

La *Alciope*, acomodarea se realizează prin modificarea presiunii intraoculare, determinată de cantitatea de lichid din umoarea sticloasă. Aceasta este în legătură cu o glandă care, pe cale reflexă, secretă un lichid ce depărtează cristalinul de retină. În repaus lichidul se resoarbe, ochiul devenind apt pentru vederea îndepărtată.

La pești există mușchiul retractor al „lentilei", care se fixează cu un capăt de cristalin și cu celălalt de sclerotică: prin contracție apropie cristalinul de retină.

La amfibieni și șarpele *Natrix*, acomodarea se face tot prin deplasarea cristalinului.

Retina. La păsările răpitoare, pe lângă „foveea centralis" se mai află câte o fovee laterală, ceea ce permite ca pasărea să vadă foarte clar atât obiectele plasate în câmpul vizual binocular, cât și în câmpurile monoculare.

Se consideră că toate animalele nocturne, la care organul principal de simț este văzul, au retina formată numai din bastonașe fine și numeroase. De asemenea, animalele nocturne prezintă *„tapetum"* un țesut aflat în spatele retinei, care reflectă lumina spre receptori.

CAPITOLUL 12

SENSIBILITATEA GUSTATIVĂ

Sensibilitatea gustativă face parte din sensibilitatea chimică, deoarece receptorii gustativi răspund adecvat la stimuli chimici. Pentru ca o substanță să producă o senzație gustativă, ea trebuie să fie solvită (ingerată direct sub formă solvită sau dizolvată ulterior în salivă). O substanță solidă, introdusă într-o gură perfect uscată, este insipidă. De aceea, receptorii gustativi se găsesc numai pe suprafețe umede, fiind limitați în cazul vertebratelor terestre la regiunea orală.

Chemoreceptorii gustativi sunt reprezentați prin **mugurii gustativi,** localizați pe papilele *fungiforme, foliacee* și *caliciforme* (circumvalate) (fig. 126); papilele *filiforme,* cele mai numeroase, au rol tactil. La om, un număr redus de receptori gustativi se află pe mucoasa palatului moale, în faringe, epiglotă; ei sunt inervați cu precădere de nervul vag.

Mugurele gustativ. Este compus din circa 20 *celule gustative,* printre care se găsesc celule de susținere și celule bazale (fig. 127). Celulele senzoriale sunt continuu reînnoite după circa 10 zile, prin activitatea celulelor bazale.

Celulele senzoriale prezintă la polul apical *microvilozități,* care pătrund prin porul gustativ în cavitatea bucală. Pe suprafața lor se află receptorii pentru substanțele sapide. Fiecare celulă senzorială este înconjurată de circa 50 fibre nervoase ce reprezintă dendritele neuroni-

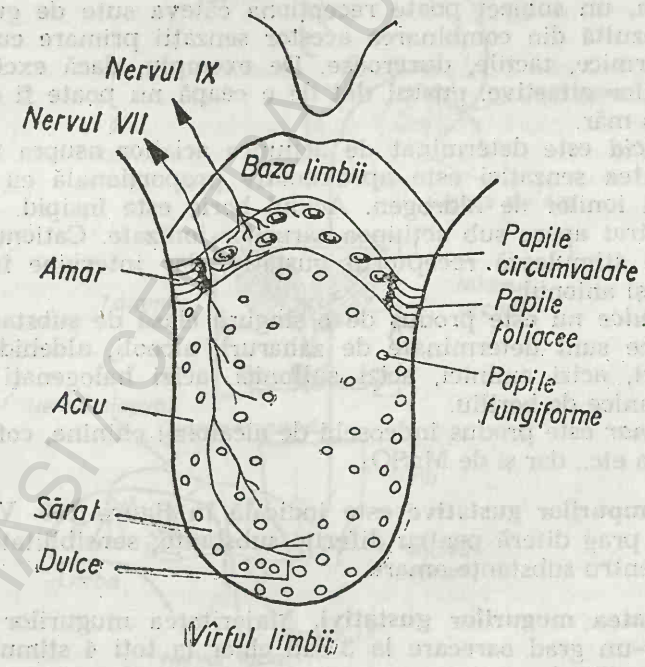


Fig. 126. Distribuția papilelor gustative, inervarea lor și harta câmpurilor gustative.

BCU IAȘI / CENTRUL UNIVERSITAR

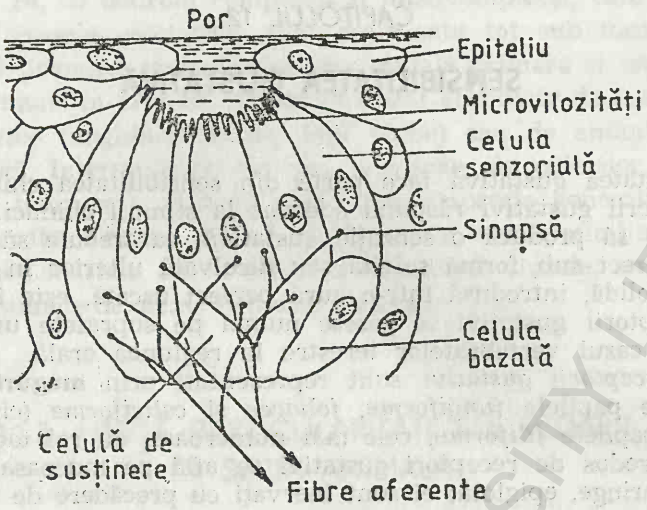


Fig. 127. Structura și inervația mugurelui gustativ (după Schmidt).

lor din ganglionul facialului pentru cele 2/3 anterioare ale limbii și ale neuronilor din ganglionul nervului IX pentru treimea posterioară. Receptorii gustativi sunt foarte sensibili și la stimuli tactili, termici și dureroși.

Senzațiile gustative primare. Pe baza studiilor psihologice se consideră că există 4 senzații gustative primare: *dulce, sărat, acru* și *amar.* Cu toate acestea, un subiect poate recepționa câteva sute de gusturi diferite, care rezultă din combinarea acestor senzații primare cu semnalele olfactive, termice, tactile, dureroase. De exemplu, dacă excludem participarea căilor olfactive. gustul dat de o ceapă nu poate fi deosebit de cel dat de un măr.

Gustul acid este determinat de acțiunea acizilor asupra receptorilor iar intensitatea senzației este aproximativ proporțională cu logaritmul concentrației ionilor de hidrogen. Acidul boric este insipid.

Gustul sărat apare sub acțiunea sărurilor ionizate. Cationul este elementul care stimulează receptorul gustativ, dar intervine într-o oarecare măsură și anionul.

Gustul dulce nu este produs de o singură clasă de substanțe. Senzațiile de dulce sunt determinate de zaharuri, alcooli, aldehide, cetone, amide, esteri, acizi aminici, acizi sulfonici, acizi halogenați sau unele săruri anorganice de beriliu.

Gustul amar este produs îndeosebi de alcaloizi: chinina, cofeina, stricnina, nicotina etc., dar și de $MgSO_4$.

Harta câmpurilor gustative este indicată în figura 126. Valoarea intensității de prag diferă pentru diferite substanțe; sensibilitatea maximă se observă pentru substanțe amare.

Specificitatea mugurilor gustativi. Majoritatea mugurilor gustativi răspund într-un grad oarecare la 3 sau chiar la toți 4 stimuli gustativi primari. Nici fibrele gustative nu sunt specifice, deoarece atât semnalele gustative, cât și cele termice de la nivelul limbii, sunt transmise

prin aceiași neuroni senzitivi. Totuși, fiecare mugure gustativ răspunde cel mai puternic la un anumit stimul, care prelucrat în segmentul central al analizatorului, dă senzația gustativă respectivă.

Mecanismul excitării receptorilor. Substanța sapidă, după adsorbție, interacționează chimic cu o substanță receptoare specifică din vilozitatea gustativă, fapt care induce apariția potențialului receptor. Acesta, după unele păreri, induce potențialul de acțiune în segmentul de conducere, iar după alte păreri, determină eliberarea unui mediator chimic din celula receptoare, care induce potențialul de acțiune.

Sub acțiunea unui stimul gustativ continuu, se produce *„adaptarea"* receptorilor, mai rapidă pentru substanțe sărate și dulci. La om, senzația de sărat, produsă de NaCl 5%, dispare complet după 7 s.

Căile de conducere de la nivelul papilelor linguale până la scoarța cerebrală cuprind 3 neuroni (fig. 128). Semnalele gustative din cele 2/3 anterioare ale limbii sunt conduse prin nervul coarda timpanului în *nucleul tractusului solitar (NTS)* din trunchiul cerebral, iar de la nivelul papilelor circumvalate și altor regiuni posterioare ale gurii, sunt transmise prin nervul IX tot în NTS. Un număr redus de semnale gustative de la baza limbii și de la alte părți ale regiunii faringiene sunt transmise în același nucleu prin nervul X. Axonii deutoneuronilor, după încrucișare, intră în constituția lemniscului median și se termină în nucleul arcuat talamic. La om, proiecția corticală se află la locul de unire a circumvoluției parietale ascendente cu lobul insulei.

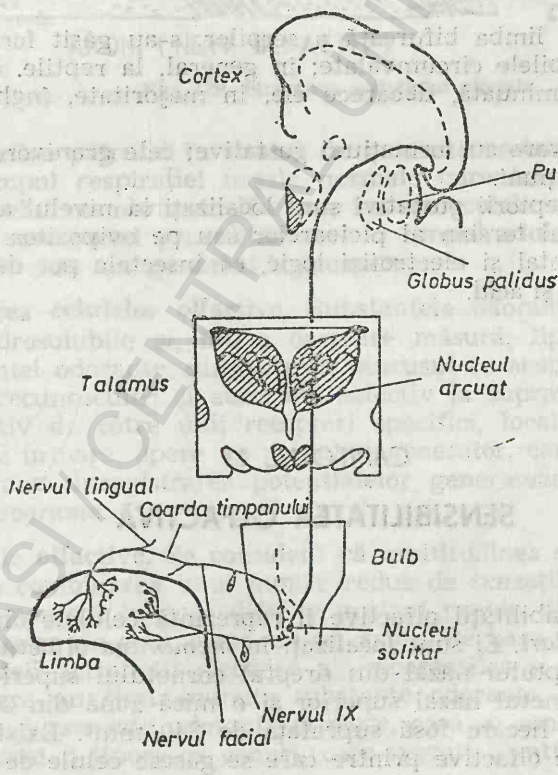


Fig. 128. Căile gustative și proiecția lor corticală (după B a c i u).

Norgren ('77) a localizat un *nucleu parabrahial*, aflat în dreptul brațelor conjunctive, în partea rostrală a NTS. El primește aferențe de la NTS pe care le proiectează; în talamus, ce vor da naștere senzațiilor gustative; în hipotalamus, care vor contribui, printre altele, la reglarea apetitului și a sațietății; în nucleul central amigdalian și în alte structuri ale lobului temporal din apropierea reprezentărilor olfactive, care ar putea contribui la conferirea calităților afective ale senzațiilor gustative.

Preferințele alimentare ale animalelor se schimbă în funcție de necesitățile organismului în anumite substanțe. De exemplu, animalele suprarenoprive preferă o apă sărată de băut, suplinind astfel lipsa de NaCl din organism, apărută prin pierderea excesivă prin urină. De asemenea, un animal în stare de hipoglicemie, alege din mai multe feluri de mâncare hrana mai dulce. Preferința pentru un anumit gust este determinată de un mecanism localizat în sistemul limbic și nu la periferia analizatorului gustativ.

12.1. SENSIBILITATEA GUSTATIVĂ LA ALTE GRUPE DE ANIMALE

La pești, mugurii gustativi sunt localizați pe mustăți, aripioare înotătoare sau răspândiți pe suprafața corpului.

La batracieni s-au descris pe limbă formațiuni papilare, care au muguri gustativi.

La reptile, pe limba bifurcată a șerpilor, s-au găsit formațiuni asemănătoare cu papilele circumvalate; în general, la reptile. sensibilitatea gustativă este diminuată, deoarece ele, în majoritate, înghit prada întreagă.

Păsările carnivore au formațiuni gustative; cele granivore sunt lipsite de astfel de formațiuni.

La insecte receptorii gustativi sunt localizați la nivelul armăturii bucale, pe segmentul tarsian al picioarelor sau pe ovipozitor. S-a evidențiat, comportamental și electrofiziologic, că insectele pot deosebi gustul sărat, dulce, amar și acid.

CAPITOLUL 13

SENSIBILITATEA OLFACTIVĂ

Receptorii sensibilității olfactive îl reprezintă celulele olfactive, care sunt *neuroni bipolari*. Ei sunt localizați în *membrana olfactivă*, care acoperă suprafața septului nazal din dreptul cornetului superior, iar lateral căptușește cornetul nazal superior și o mică zonă din cornetul median, ocupând în fiecare fosă suprafața de 240 mm². Există circa 100 milioane de celule olfactive printre care se găsesc celule de susținere și celule bazale, ultimele înlocuiesc celulele olfactive (fig. 129). Cilii ce-

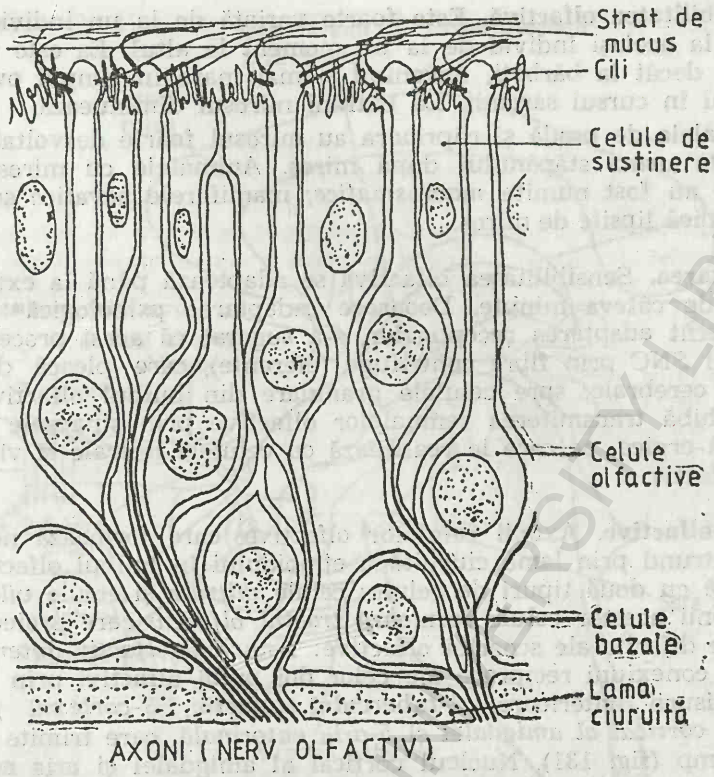


Fig. 129. Structura epiteliului olfactiv.

lulelor olfactive pătrund în stratul de mucus secretat de glandele Bowman. În timpul respirației nazale normale curentul de aer nu ajunge până la nivelul membranei olfactive, iar moleculele substanței odorante pătrund la acest nivel prin difuziune. În timpul adulmecării crește cantitatea de aer care ajunge direct la receptori.

Stimularea celulelor olfactive. Substanțele odorante trebuie să fie volatile, hidrosolubile și, într-o oarecare măsură, liposolubile. Moleculele substanței odorante, dizolvate în mucusul ce acoperă epiteliul olfactiv, sunt „recunoscute" și absorbite selectiv la suprafața cililor din butonul olfactiv de către unii receptori specifici, localizați în membrana acestora. Ca urmare, apare un potențial generator, care induce potențialul de acțiune. Înregistrarea potențialelor generatoare dă naștere unei *electroolfactograme.*

Senzațiile olfactive. Se consideră că multitudinea senzațiilor olfactive rezultă din combinarea unui număr redus de senzații olfactive primare, în aceeași manieră în care diferite gusturi provin din combinarea senzațiilor primare de acid, sărat, dulce, amar. Pe baza testelor psihologice, a înregistrării activității electrice a receptorilor și a existenței unor subiecți, care nu simt anumite substanțe odorante, se consideră că ar exista circa *50 senzații odorante primare,* ceea ce contrastează, de exemplu, cu numai 3 tipuri de conuri, care permit identificarea oricărei culori.

Sensibilitatea olfactivă. Este foarte variată de la un individ la altul și chiar la același individ de la un moment la altul. Ea este mai mare la femei decât la bărbați, devenind și mai mare în timpul ovulației și în special în cursul sarcinii. La bătrâni mirosul diminuează.

Animalele de pradă și căprioara au mirosul foarte dezvoltat. Câinele recunoaște urma stăpânului după miros. Animalele cu mirosul foarte dezvoltat au fost numite *macrosmatice;* mamiferele acvatice sunt *anosmatice,* adică lipsite de miros.

Adaptarea. Sensibilitatea olfactivă se adaptează până la extincție, în interval de câteva minute. Deoarece „adaptarea psihologică" este mai rapidă decât adaptarea receptorilor, s-a sugerat că acest proces are loc la nivelul SNC prin fibre centrifuge (eferente), care pleacă din ariile olfactive cerebrale, spre celulele granulare din bulbul olfactiv. Aceste celule inhibă transmiterea semnalelor olfactive prin sinapsele inhibitorii GABA-ergice, pe care le realizează cu celulele mitrale și viloase din bulbul olfactiv.

Căile olfactive. Axonii celulelor olfactive, care formează nervul olfactiv, pătrund prin lama ciuruită a etmoidului în bulbul olfactiv, unde sinapsează cu două tipuri de celule: celule *mitrale* și celule *viloase* (fig. 130). Axonii acestor celule formează *tractul olfactiv* care proiectează în cinci zone diferite ale scoarței olfactive: *1-nucleul olfactiv anterior,* care formează conexiuni reciproce ale celor doi bulbi olfactivi prin intermediul comisurii anterioare; *2-tuberculul olfactiv; 3-cortexul piriform; 4-nucleul cortical al amigdalei* și *5-aria entorinală,* care trimite eferențe în hipocamp (fig. 131). Nucleul cortical al amigdalei și aria entorinală aparțin sistemului limbic, putând conferi calitățile afective ale senzații-

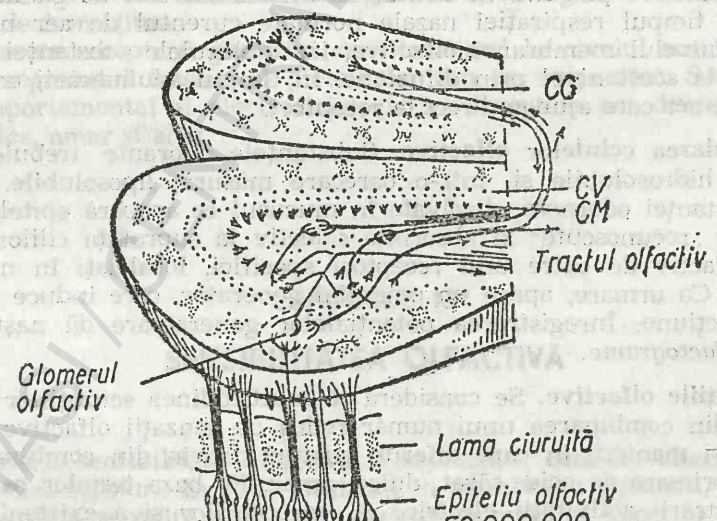


Fig. 130. Căile olfactive. Dendritele celulelor viloase (*CV*) și mitrale (*MC*) se îndreaptă spre periferie, unde se ramifică formând glomeruli olfactivi; *CG* — celule granulare (după B a c i u).

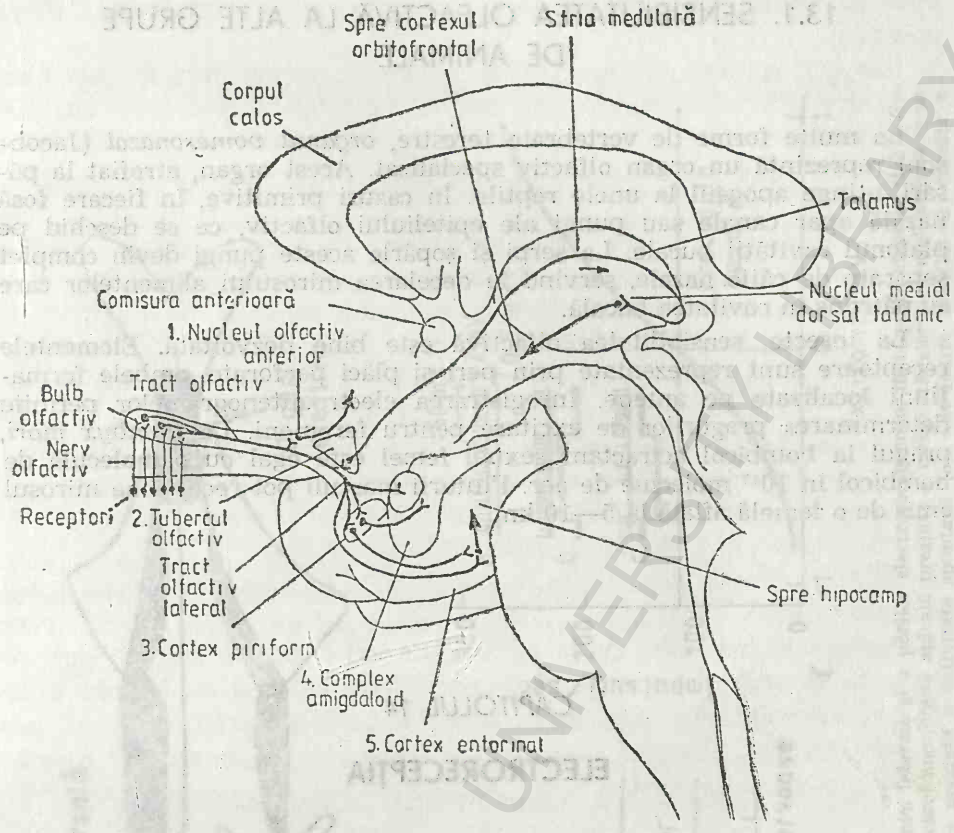


Fig. 131. Conexiunile nervoase ale sistemului olfactiv (după G u y t o n).

lor olfactive. Aria amigdalei acționează ca o stație de releu pe traseul căilor care leagă scoarța olfactivă de hipotalamus și tegmentum mezencefalic. Această cale limbică mediază răspunsurile afective declanșate de miros.

Ca și în cazul altor sensibilități, informațiile olfactive sunt proiectate prin intermediul talamusului în neocortex. Tuberculul olfactiv proiectează în nucleul dorsal medial talamic, care transmite semnale olfactive în *scoarța orbitofrontală*, zonă implicată în perceperea conștientă a mirosului. Subiecții cu leziuni ale scoarței orbitofrontale nu pot discrimina mirosurile.

Importanța biologică a mirosului. La multe animale mirosul joacă un rol fundamental în căutarea hranei. Puii mamiferelor găsesc mamelele după mirosul de lapte. Mirosul alimentelor declanșează secrețiile digestive precum și motilitatea tubului digestiv. El ajută la controlul calității alimentelor și al aerului respirator. De asemenea, are rol important în declanșarea reflexelor sexuale, iar la multe specii, în declanșarea unor reacții reflexe de apărare și în marcarea teritoriilor.

13.1. SENSIBILITATEA OLFACTIVĂ LA ALTE GRUPE DE ANIMALE

La multe forme de vertebrate terestre, *organul vomeronazal* (Jacobson) reprezintă un organ olfactiv specializat. Acest organ, atrofiat la păsări, atinge apogeul la unele reptile. În cazuri primitive, în fiecare fosă nazală apar canale sau pungi ale epiteliului olfactiv, ce se deschid pe plafonul cavității bucale. La șerpi și șopârle aceste pungi devin complet separate de căile nazale, servind la decelarea mirosului alimentelor care au pătruns în cavitatea bucală.

La insecte, sensibilitatea olfactivă este bine dezvoltată. Elementele receptoare sunt reprezentate prin peri și plăci perforate, ambele formațiuni localizate pe antene. Înregistrarea electroantenogramelor permite determinarea pragurilor de excitare pentru feromoni. La *Bombyx mori*, pragul la bombicol actractant sexual femel este egal cu o moleculă de bombicol în 10^{17} molecule de aer. Fluturii masculi pot recepționa mirosul emis de o femelă aflată la 5—10 km.

CAPITOLUL 14

ELECTRORECEPȚIA

Electroreceptorii sunt receptori din sistemul liniei laterale, existenți numai la pești și ornitorinc, care prelucrează modificările câmpului electric generat de ei pentru *electrolocație*, sau sesizează semnalele electrice de origine externă, produse de organele electrice sau țesuturile active ale altor pești aflați în apropiere.

Din punct de vedere anatomic și funcțional, există 2 tipuri de electroreceptori (B e n e t t): *receptori ampulari* (tonici) și *receptori tuberoși* (fazici). Receptorii tonici sesizează stimuli de frecvență joasă sau curentul continuu, iar cei fazici răspund la stimuli de frecvență relativ mare, având rol de bază în electrolocație; sunt sensibili la stimulii de durată. Uneori, același pește poate avea ambele tipuri de receptori.

Curenții electrici din mediul extern pătrund în corpul peștelui prin porii din zona receptoare a pielii (fig. 132). La baza fiecărui por există *celule electroreceptoare*, ale căror membrane de la polul apical prezintă o rezistență electrică mai mică comparativ cu membrana polului bazal, ceea ce face ca membrana bazală să limiteze scurgerea curentului, determinând excitarea numai a receptorului. Potențialul receptor eliberează mediatorul (glutamatul), care generează apariția potențialului de acțiune în nervul VIII, care deservește receptorii sistemului liniei laterale. Curentul ce iese din corpul animalului hiperpolarizează membrana de la baza celulei receptoare, diminuând eliberarea mediatorului,

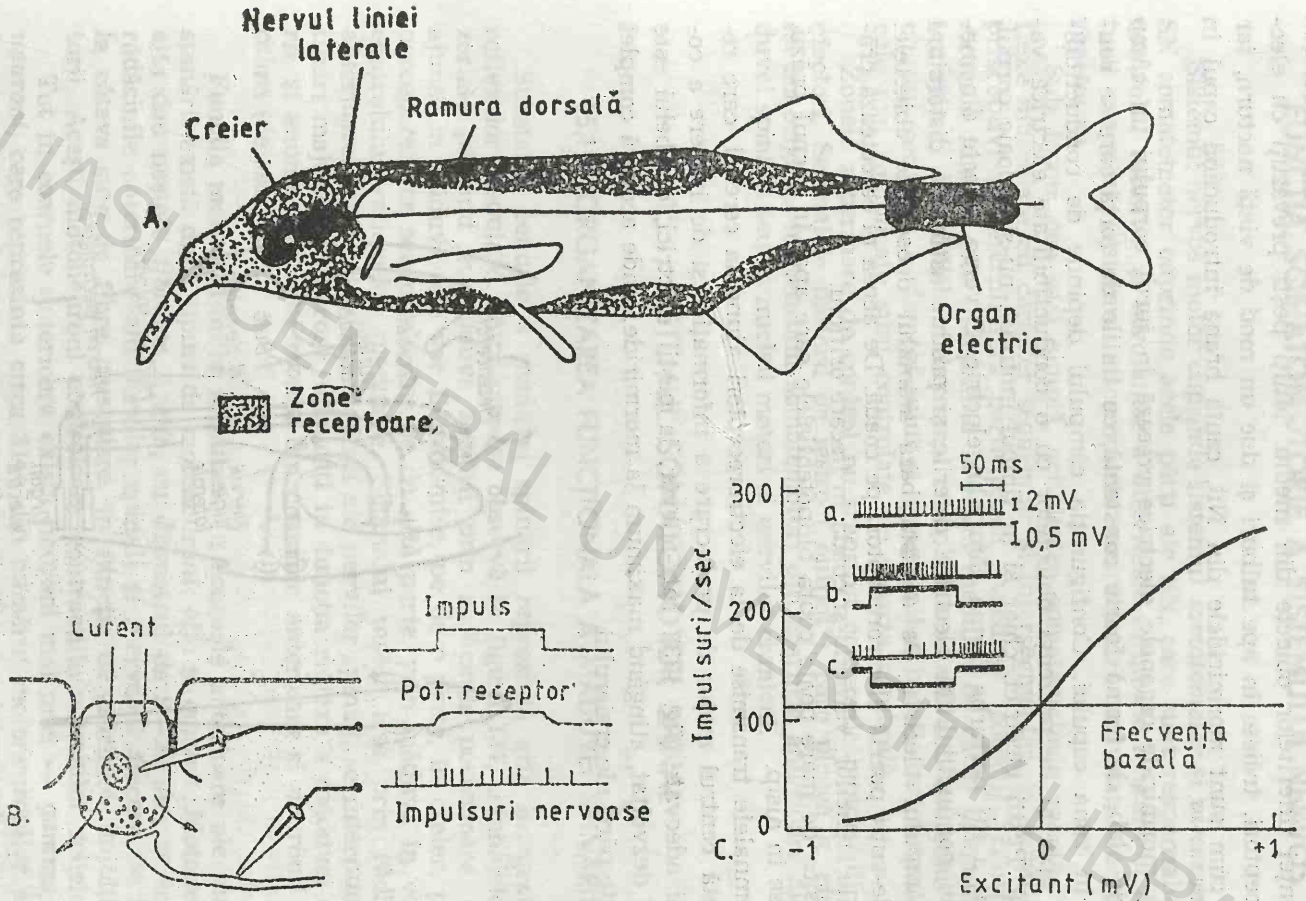


Fig. 132. *A* — poziția organelor electrice, a nervului liniei laterale și a porilor electroreceptorilor de la peștii electrici slabi; *B* — la baza fiecărui por se află o celulă electroreceptoare a cărei membrană apicală prezintă o rezistență electrică mai redusă comparativ cu membrana bazală; *C* — electroreceptorul ce prezintă o activitate spontană (*a*), este foarte sensibil la curenți electrici ce pătrund din exterior (*b*) sau interior (*c*) (după B e n n e t t).

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ceea ce reduce frecvența de descărcare sub nivelul descărcării tonice spontane.

Electroreceptorii servesc pentru orientare, comunicare și detectarea prezenței diferitelor obiecte din mediu. Mulți pești prevăzuți cu electroreceptori, trăiesc în ape tulburi și duc un mod de viață nocturn, iar unii, cum sunt mormiridele din Nil, caută hrana introducând capul în mâl.

La mormiride organele electrice creează în jurul corpului un câmp electric slab, de formă foarte constantă, cu liniile de forță care se reunesc în zona capului. Configurația câmpului depinde de conductibilitatea apei și de prezența obiectelor cu o conductibilitate electrică variabilă. Peștii electrici, chiar și în timpul înotului, nu-și îndoaie corpul, pentru a nu perturba forma câmpului electric. Diverse obiecte din mediu au conductibilități electrice diferite și produc astfel de distorsiuni ale câmpului electric. Pe această bază animalul deosebește obiectele. Peștele-cuțit poartă electroreceptori pe coadă. De aceea el cercetează crăpăturile stâncilor, vârându-și coada în fiecare orificiu.

Pisica de mare poate capta biopotențialele care apar în corpul prăzii, ascunse în nisip.

Semnalele transmise de la electroreceptori ajung la cerebel, care reprezintă centrul major de prelucrare a informației și de inițiere a comenzii adecvate (fig. 133). Într-adevăr, la peștii electrici, cerebelul este foarte dezvoltat, atingând maximum la mormiride, unde acoperă complet celelalte părți ale creierului.

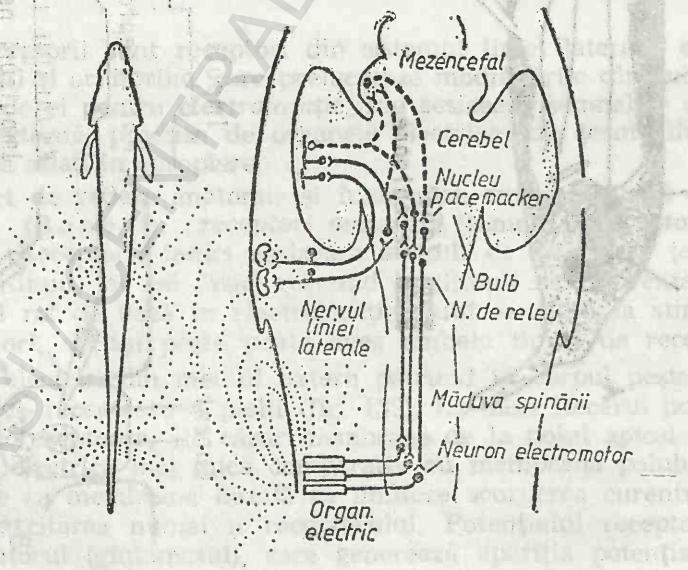


Fig. 133. Schema circuitului nervos implicat în comportamentul de evitare. Liniile punctate reprezintă legături posibile dintre centrii nervoși, care n-au fost stabilite (după B u l l o c k și col.).

CAPITOLUL 15

FUNCȚIA SOMATOMOTORIE A SISTEMULUI NERVOS

Sistemul nervos motor cuprinde sistemul *somatomotor* și *visceromotor*. SN somatomotor cuprinde acele părți ale SN, care sunt responsabile de controlul voluntar și involuntar a diferitelor forme de mișcare și a posturii corpului. Sistemul visceromotor coordonează activitatea organelor vegetative.

Sub forma cea mai simplă, activitatea somatomotorie constă în reflexe musculare cu caracter segmentar și intersegmentar, la stimuli proprioceptivi și externi, fără participarea vreunei corecții conștiente. Această funcție este îndeplinită la nivel medular de către sistemul motor spinal. Activitățile reflexe mai complicate se află sub controlul trunchiului cerebral, a diencefalului și ganglionilor bazali, iar răspunsurile cele mai complicate sunt controlate de scoarța cerebrală.

Zonele superioare de control nu transmit comenzile motorii direct la efectori. Semnalele motorii de ieșire („output"), care pleacă la efectori, își au originea în neuronii somatomotori din coarnele anterioare ale măduvei spinării sau în nucleii motori ai nervilor cranieni.

15.1. SISTEMUL SOMATOMOTOR SPINAL

15.1.1. ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A MĂDUVEI SPINĂRII

Substanța cenușie a măduvei spinării reprezintă aria integrativă a reflexelor medulare. După cum se observă în figura 134, semnalele senzoriale pătrund în măduva spinării prin rădăcinile posterioare. Odată ajunse în măduvă, ele vor fi transmise, pe de o parte, în creier, pentru perceperea lor senzorială, iar pe de altă parte, prin măduvă în vederea controlului reflexelor medulare. Semnalul motor iese prin rădăcinile anterioare. Între cele două rădăcini ale nervilor spinali, se interpun două tipuri majore de neuroni, implicați în funcția reflexă a măduvei spinării, și anume: *neuronii motori* din coarnele anterioare și *neuronii intercalari* (de asociație).

Funcția motoneuronilor medulari. În coarnele anterioare ale măduvei spinării există două tipuri de motoneuroni: *alfa* și *gamma*. Motoneuronii alfa dau naștere fibrelor *A* alfa, cu diametrul de 9—20 μm, ce ies prin rădăcinile anterioare ale nervilor spinali și inervează fiecare de la trei la câteva sute de fibre musculare, în funcție de mărimea unității motorii. Acești motoneuroni controlează contracțiile mușchilor scheletici.

Tot în coarnele anterioare există neuroni mai mici — *gamma motoneuroni*, care reprezintă circa 31% din numărul motoneuronilor alfa. Ei inervează capetele polare, contractile, ale fibrelor intrafusale.

Neuronii intercalari. Ei se află în toate zonele măduvei spinării: cornul posterior, cornul anterior și în zona intermediară. Sunt de circa 30 de ori mai numeroși, comparativ cu motoneuronii alfa. Ca mărime, sunt

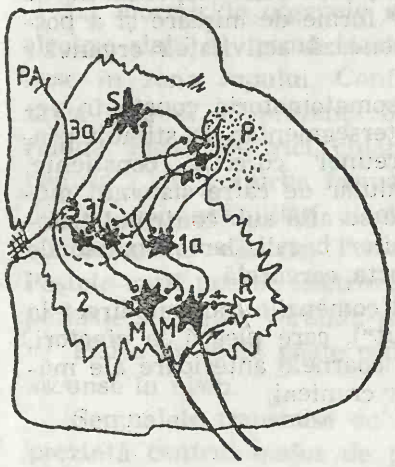


Fig. 134. Organizarea măduvei spinării la pisică:
PA — aferența din rădăcina posterioară la diferite grupe celulare (*2, 3, 3a*); *P* — fibre piramidale; *1, 1a* — grupe de neuroni intercalari; *E* — celule intercalare care primesc semnale din căile piramidale; *S* — celula solitară din cornul dorsal; *M* — motoneuron; *R* — celula Renshaw (după I. l o y d).

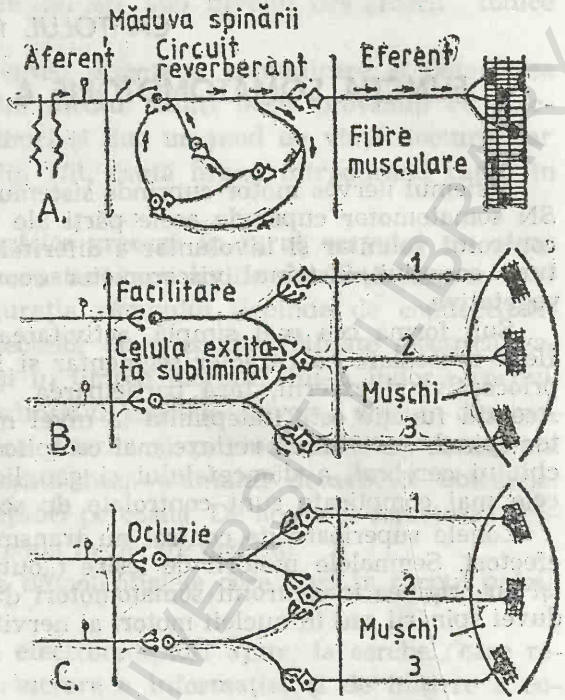


Fig. 135. Unele tipuri de circuite în actele reflexe.

mici și prezintă o mare excitabilitate, având deseori o activitate spontană. Prezintă multe conexiuni, atât între ele, cât și cu motoneuroni. Prin aceste legături ei sunt răspunzători de multe funcții integrative ale măduvei spinării.

Circuitele neuronale pe care le realizează sunt organizate după tipul circuitelor de divergență, convergență, reverberare, facilitare, care au fost descrise la funcția senzorială a măduvei spinării și din care unele sunt reproduse în figura 135. În plus, se observă și fenomenul de *ocluzie* care constituie o altă caracteristică a activității reflexe: dacă 2 fibre senzitive, prin excitarea cărora se obține contracția aceluiași mușchi, sunt stimulate simultan cu stimuli liminali, contracția produsă poate fi mai mică decât suma contracțiilor obținute în urma stimulării separate a fibrelor.

Majoritatea semnalelor senzoriale sau motorii venite din etajele nervoase superioare nu sunt transmise direct motoneuronilor medulari, ci prin intermediul celulelor intercalare. În felul acesta este posibilă o prelucrare și integrare a informațiilor, sosite pe diverse canale, înainte ca ele să stimuleze motoneuronii.

Sistemul celulelor inhibitorii Renshaw. Tot în coarnele anterioare, în apropierea motoneuronilor, se află numeroase celule mici, numite *celule Renshaw*. Imediat ce axonul părăsește corpul motoneuronului, el emite o colaterală, care sinapsează cu celulele Renshaw. Aceste celule sunt neuroni inhibitori, care realizează sinapse inhibitorii cu motoneuronii adiacenți. Deci, stimularea motoneuronilor tinde de a inhiba motoneuronii adiacenți, efect denumit *inhibiție recurentă* (v. fig. 134). Prin acest efect sistemul motor se pare că utilizează mecanismul *inhibiției laterale,* descris la sistemul senzorial, în vederea „focalizării" transmiterii semnalului motor, inhibând tendința de iradiere a semnalului la neuronii adiacenți.

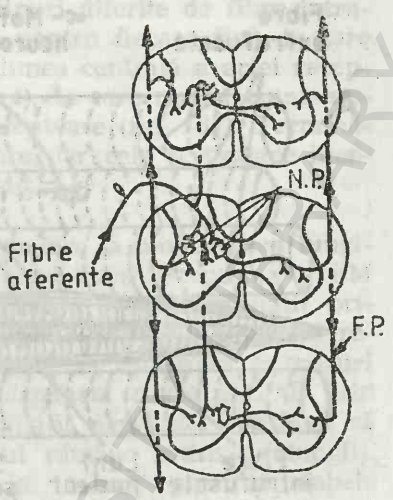


Fig. 136. Conexiunile dintre segmente medulare: *NP* — neuron propriospinal (după S c h m i d t).

Căile reflexelor intersegmentare. Peste 1/2 din totalul fibrelor ascendente și descendente medulare sunt *fibre propriospinale,* adică fibre care au originea și se termină la nivelul măduvei spinării (v. fig. 136). Neuronii care le dau naștere se numesc *neuronii propriospinali.* Aceste fibre leagă diferite segmente ale măduvei spinării. În afara lor, fibrele aferente senzitive, care pătrund în măduvă, trimit colaterale atât spre etajele nervoase superioare, cât și inferioare ale măduvei. Unele colaterale străbat un număr redus de segmente medulare (1—2), în timp ce altele transmit semnale prin mai multe segmente medulare. Aceste fibre ascendente și descendente ale măduvei, intră în alcătuirea căilor reflexelor intersegmentare, de pildă, mișcarea simultană, coordonată atât a membrelor anterioare, cât și a celor posterioare. Prezența căilor arcurilor reflexe segmentare și intersegmentare poate fi demonstrată prin studiul legilor reflexe ale lui Pflüger.

Înainte de a trata reflexele proprioceptive, vom arăta modul de funcționare a proprioceptorilor musculari: fusul muscular și organul tendinos Golgi.

15.1.2. FUSUL MUSCULAR ȘI EXCITAREA LUI

Fiecare fus muscular *(FM)* este format din 3—12 *fibre musculare intrafusale,* care se subțiază spre capete, cu ajutorul cărora se pot fixa de glicocalixul fibrelor musculare scheletice extrafusale, de alte fibre intrafusale, sau cu un capăt de tendon (fig. 137).

Fiecare fibră intrafusală reprezintă o fibră musculară scheletică foarte mică, la care capetele polare sunt striate, deci contractile, iar partea centrală conține puține fibre de actină și miozină, sau nu conține deloc. Spre deosebire de capetele polare, partea centrală nu se contractă, dar se poate alungi. Capetele polare prezintă o inervație motorie proprie, prin *fibre eferente gamma* (∅ 5μm), care pleacă de la gamma-motoneu-

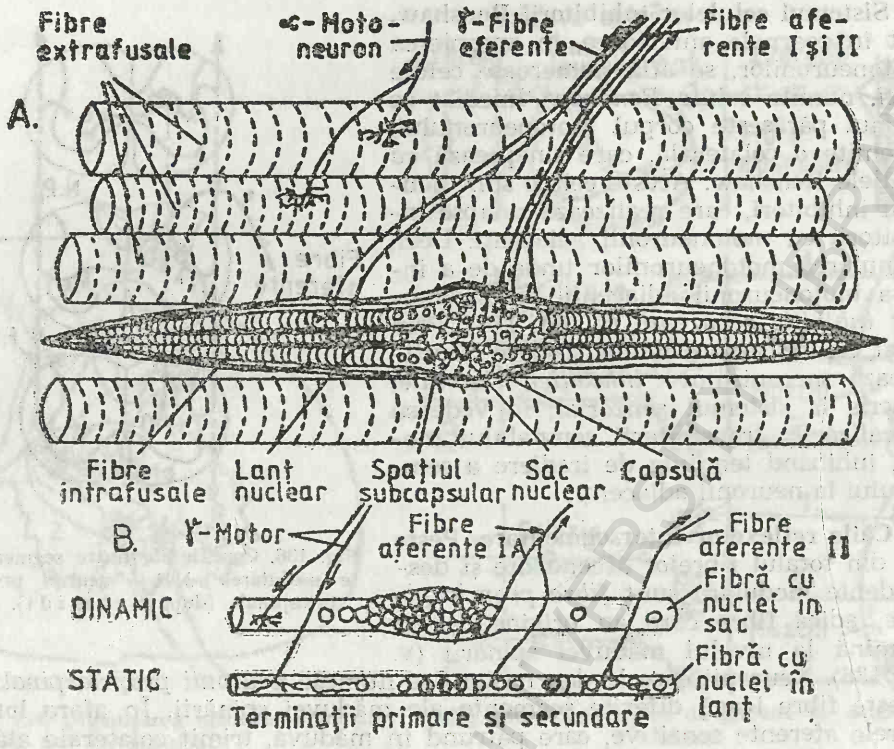


Fig. 137. *A* — inervația fusului muscular: *FM* este inclus în fibrele musculare extrafusale inervate de alfa-motoneuroni; *B* — schemă a celor două tipuri de fibre intrafusale și inversarea lor (după Kuffler, Nicholls).

ronii din coarnele anterioare. Numărul gamma-motoneuronilor din coarnele anterioare medulare reprezintă circa 31% din totalul motoneuronilor. Fibrele extrafusale sunt inervate prin *fibre eferente alfa* (ϕ 14 μm).

Excitarea fusului muscular. Receptorii FM sunt localizați în porțiunea centrală, necontractilă a fibrelor intrafusale. La nivelul ariei receptoare se găsesc două tipuri de *terminații senzitive: primare și secundare.*

Terminația primară. La mijlocul ariei receptoare vin terminații dendritice ale neuronilor senzitivi din ganglionii spinali sau ganglionii nervilor cranieni și se înfășoară spiralat, formând așa-numitele *terminații primare* (receptori primari) sau *terminațiile anulospinale.* Aceste fibre nervoase au un diametru mare (17 μm) și o mare viteză de conducere (120 m/s). Ele sunt răspunzătoare îndeosebi de *contracțiile fazice* ale mușchilor.

Terminațiile secundare. De regulă, de o parte a terminației primare, mai rar de ambele părți, se găsesc terminații senzitive reprezentate prin fibre de tipul II (Ø 8 μm). Ele formează *terminații secundare* (receptori secundari) sau *terminații în inflorescență* (nume dat după aspectul terminației). Ele sunt răspunzătoare îndeosebi de contracțiile lente sau susținute: *contracții statice.*

Tipuri de fibre intrafusale. Există două tipuri diferite de fibre intrafusale: *1) fibre cu nuclei în sac* (1—3 fibre pentru fiecare fus), la care nucleii sunt aglomerați într-un sac din porțiunea centrală a ariei receptoare și *2) fibre cu nuclei în lanț* (3—9 fibre), la care nucleii sunt așezați sub forma unui lanț în lungul zonei receptoare (fig. 137). Terminațiile primare inervează ambele tipuri de fibre, iar cele secundare inervează, de regulă, numai fibrele cu nuclei în lanț.

Răspunsurile terminațiilor primare și secundare la modificarea lungimii mușchiului: răspunsul „static". Atunci când zona receptoare a FM este întinsă lent, numărul impulsurilor transmise prin terminații primare și secundare crește proporțional cu gradul alungirii porțiunii receptoare a FM; terminațiile receptoare continuă să transmită impulsuri timp îndelungat. Acest efect se numește *răspunsul static* al FM, prin care se înțelege că ambele tipuri de terminații nervoase, continuă să transmită semnale atâta timp cât receptorul rămâne întins (alungit). Deoarece numai fibrele intrafusale „cu nuclei în lanț" prezintă ambele tipuri de receptori, se pare că responsabilitatea răspunsului static revine fibrelor intrafusale cu nuclei în lanț.

Răspunsul terminațiilor primare (nu și secundare) la rata modificării lungimii receptorului: răspunsul „dinamic". Când lungimea FM crește brusc, terminațiile primare se excită mult mai puternic comparativ cu situația în care stimulul producea răspunsul static. Creșterea suplimentară a frecvenței de descărcare a FM se numește *răspuns dinamic.* El se menține atâta timp cât lungimea fibrei musculare și, deci, și a porțiunii centrale, necontractile a FM continuă să se modifice. Atunci lungimea fibrei intrafusale este mărită, dar rămâne constantă, se menține numai răspunsul static.

Invers, când receptorul FM se scurtează, frecvența de descărcare diminuează pe moment; apoi, după ce aria receptoare a atins noua sa lungime, mai scurtă, impulsurile reapar într-o fracțiune de secundă. Deci, terminațiile primare transmit semnale foarte puternice SNC, care informează despre modificările bruște (vibratorii) ale ariei receptoare, în orice sens.

Deoarece fibrele „cu nuclei în sac" conțin, de regulă, numai terminații primare, se pare că aceste fibre sunt responsabile de răspunsul dinamic puternic.

Deci, terminațiile primare reprezintă traductorii lungimii mușchiului și a ratei de alungire, în timp ce terminațiile secundare sunt traductori numai ai lungimii musculare.

Răspunsul continuu al FM în condiții obișnuite. În condiții obișnuite, în special când există o ușoară excitare a gamma-motoneuronilor, FM emit continuu impulsuri senzoriale. Întinderea fusului intensifică frecvența lor de descărcare, iar scurtarea FM diminuează frecvența de descărcare. Deci, FM pot transmite atât un *semnal pozitiv,* manifestat prin creșterea frecvenței de descărcare, ceea ce va semnaliza creșterea lungimii mușchiului, cât și un *semnal negativ,* de scădere a frecvenței de descărcare, care va indica scăderea lungimii mușchiului.

15.1.3. ORGANUL TENDINOS GOLGI

Acest organ se găsește în tendonul muscular sub inserția lui pe fibrele musculare (fig. 138). În medie, 10—15 fibre musculare sunt atașate în serie de fiecare corpuscul Golgi, care este stimulat de tensiunea produsă în acest grup mic de fibre musculare. Deci, diferența majoră între funcția fusului și aceea a organului tendinos Golgi constă în aceea că, în timp ce FM detectează lungimea mușchiului, fiind traductorul lungimii munsculare, organul tendinos Golgi detectează tensiunea mușchiului *(traductor al tensiunii),* transmițând instantaneu SNC informații despre gradul de contracție a fiecărui grup muscular din cadrul unui mușchi.

Asemănător receptorilor primari ai FM, organul tendinos Golgi prezintă atât un *răspuns dinamic,* cât și un *răspuns static,* reacționând foarte intens când tensiunea la nivelul tendonului crește brusc (răspuns dinamic), dar după câteva fracțiuni de secundă frecvența de descărcare scade la nivelul inferior, fiind proporțională cu tensiunea musculară (răspuns static).

Fibrele care pleacă de la organul Golgi sunt fibre groase (16 μm), de tip *Ib,* dar ceva mai subțiri comparativ cu ale receptorului anulospiral al FM. Informațiile ajunse la nivelul măduvei spinării excită un neuron intercalar inhibitor, care, la rândul său, inhibă motoneuronul radicular din coarnele anterioare. În felul acesta reflexul generează un „feedback" negativ, care evită dezvoltarea unei tensiuni prea mari în mușchi. Când tensiunea din mușchi, și, respectiv, de la nivelul organului tendinos Golgi devine extremă, efectul inhibitor al organului Golgi poate fi atât de puternic, încât determină o relaxare bruscă a întregului mușchi. Se pare că această reacție este ajutată și de semnalele transmise de la receptorii secundari ai FM. Acest efect se numește *reacția de alungire* a mușchiului. Se pare că această reacție reprezintă un mecanism de protecție, prevenind ruperea mușchiului sau smulgerea tendonului de pe locul de fixare pe os.

15.1.4. REFLEXELE MIOTATICE

Reflexele miotatice (sau *de întindere)* sunt reflexe proprioceptive provocate prin întinderea unui mușchi. Un reflex miotatic tipic este *reflexul rotulian* la om. Astfel, percuția tendonului produce o întindere bruscă a mușchiului cvadriceps. Impusul pleacă de la receptorul anulo-

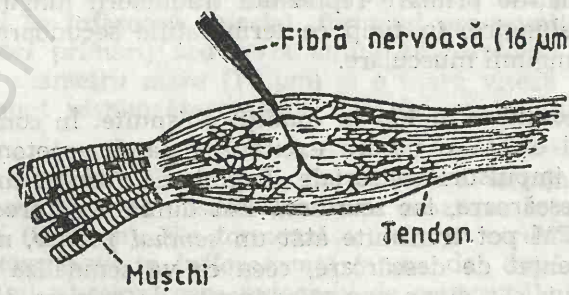


Fig. 138. Organul tendinos Golgi.

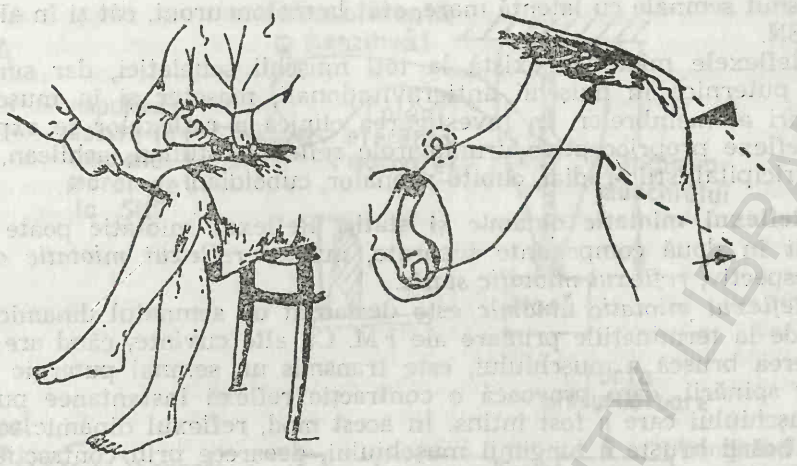


Fig. 139. Reflexul rotulian.

spinal al FM, trece în rădăcina dorsală și de aici, printr-o colaterală, face sinapsă cu dendrita motoneuronului din coarnele anterioare (fig. 139). În orice reflex miotatic, mușchiul care se contractă este numai cel care a fost alungit, iar reflexul continuă atât timp cât durează întinderea. În vederea unei contracții mai eficiente a mușchiului întins, are loc inhibarea simultană a mușchilor antagoniști. Inhibarea se realizează prin aceleași semnale, plecate de la mușchiul întins, care la nivelul centrului excită un neuron intercalar inhibitor, ce inhibă motoneuronii ce deservesc mușchiul antagonic. Acest mecanism este reprezentat, schematic, la reflexul bicipital (fig. 140).

Unele semnale care pleacă de la *terminațiile secundare* ale FM sunt transmise, de asemenea, monosinaptic motoneuronilor anteriori. Totuși, majoritatea lor, ca și unele colaterale ale fibrelor ce deservesc receptorii primari, sinapsează cu numeroși neuroni intercalari, care la rândul lor

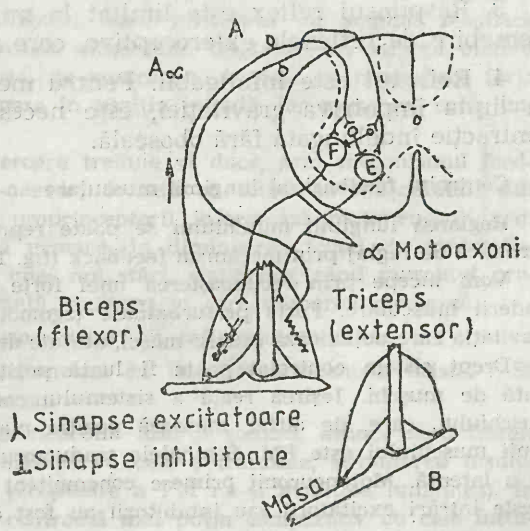


Fig. 140. *A* — căile reflexului bicipital și ale inhibiției antagonice reciproce; *B* — întinderea mușchiului flexor. *F* — motoneuronul flexor; *E* — motoneuronul extensor; *excit.* — excitatoare; *inhib.* — inhibitoare.

transmit semnale cu latență mare, atât la motoneuroni, cât și în alte părți ale SN.

Reflexele miotatice există la toți mușchii scheletici, dar sunt mult mai puternice în mușchii antigravitaționali, maseter și în mușchii extensori ai membrelor. În investigarea clinică a reflexelor se explorează ca reflexe proprioceptive următoarele reflexe: rotulian, achilean, bicipital, tricipital, stilo-radial, cubito-pronator, cuboidian.

Reflexul miotatic dinamic și static. Reflexul miotatic poate fi împărțit în două componente separate, numite *reflexul miotatic dinamic* și, respectiv, *reflexul miotatic static.*

Reflexul miotatic dinamic este declanșat de semnalul dinamic transmis de la terminațiile primare ale FM. Cu alte cuvinte, când are loc întinderea bruscă a mușchiului, este transmis un semnal puternic în măduva spinării, care provoacă o contracție reflexă instantanee puternică a mușchiului care a fost întins. În acest mod, reflexul dinamic se opune modificării bruște a lungimii mușchiului, deoarece prin contracție, mușchiul se opune alungirii sale.

Reflexul miotatic static. Reflexul miotatic dinamic durează numai o fracțiune de secundă din momentul întinderii mușchiului. El va fi înlocuit prin reflexul miotatic static, care este mai slab ca intensitate și durează timp îndelungat. El este provocat de semnalele statice, care sunt transmise de la receptorii primari și secundari ai FM. Importanța reflexului miotatic static constă în aceea că el prelungește contracția musculară, cât timp mușchiul este menținut alungit. Prin contracție, mușchiul se va opune forței care determină alungirea sa.

Unele caracteristici ale reflexelor miotatice dinamice:

1. Perioada de latență este scurtă, fapt datorat, pe de o parte, lipsei neuronilor intercalari, iar pe de altă parte, vitezei mari de conducere a influxului nervos.

2. Absența fenomenului de postdescărcare, datorită lipsei neuronilor intercalari.

3. Răspunsul reflex este limitat la mușchiul care a fost întins, spre deosebire de reflexele exteroceptive, care au tendință de iradiere.

4. Reflexul este infatigabil. Pentru menținerea posturii și a stațiunii în lupta împotriva gravitației, este necesară menținerea mușchiului în contracție îndelungată fără oboseală.

Controlul feedback al lungimii musculare

Reglarea lungimii mușchiului se poate reprezenta prin următorea schemă cibernetică de reglaj prin mecanism feedback (fig. 141).

Vom începe prin recunoașterea unei forțe perturbatoare, ca fiind cauza întinderii musculare. Forța perturbatoare (zgomot în sens cibernetic) este dată de gravitația care acționează asupra masei, atașate de mușchi.

Drept sistem controlat poate fi luată poziția masei, care trebuie să fie reglată de mușchi. Ieșirea reală a sistemului controlat putem considera lungimea mușchiului, care, de altfel, măsoară poziția masei. Traductorul fiziologic al lungimii mușchiului este FM. Semnalele traductorului sunt conduse spre motoneuron cu o latență. Motoneuronii primesc concomitent semnale și prin alte fibre. Toate aceste intrări excitătorii sau inhibitorii au fost combinate într-o singură formă —

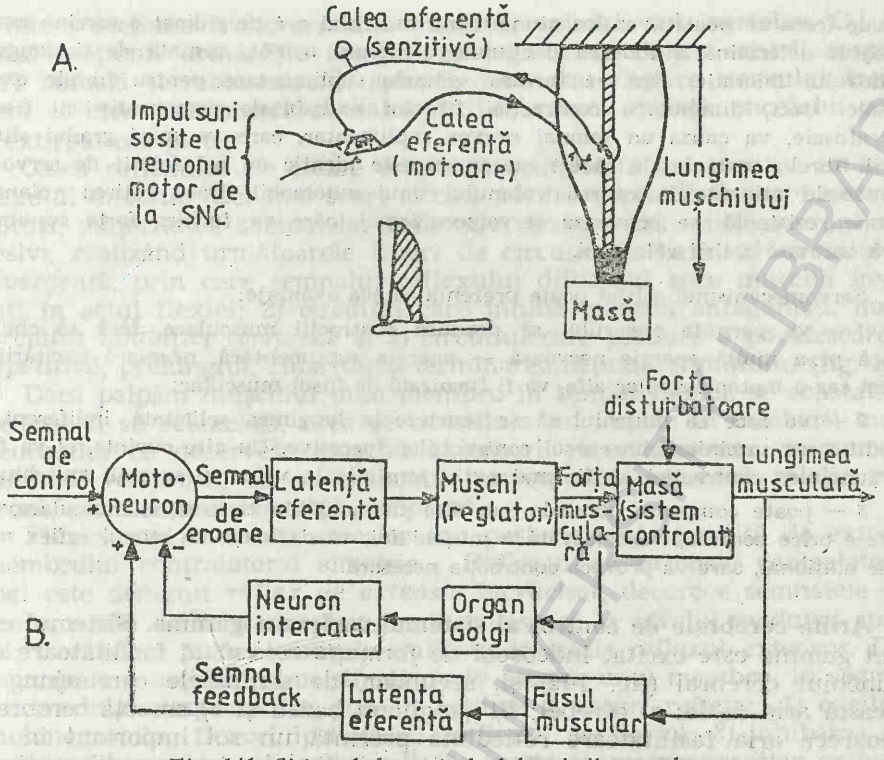


Fig. 141. Sistemul de control al lungimii musculare:
A — schema componentelor anatomice care participă în reflexul miotatic; *B* — schema sistemului feedback.

semnal de control. Efectul semnalului feedback și al semnalului de control, este integrat sinaptic la nivelul motoneuronului, care reprezintă un comparator, ce generează un semnal eferent, semnal de eroare.

De exemplu, creșterea lungimii mușchiului, determinată de forța perturbatoare, este recepționată de proprioceptori, care generează un semnal feedback mare. Ca urmare, motoneuronii transmit mușchiului (reglator) un semnal eferent mare, care produce o creștere a forței de contracție. Aceasta va contracara forța perturbantă, tinzând de a deplasa masa în poziția inițială, iar mușchiul spre lungimea inițială.

Orice creștere a semnalului de eroare trebuie să ducă, prin mecanismul feedback negativ, la scăderea lui. Într-adevăr, o dată cu scurtarea mușchiului, sub acțiunea forței musculare crescute, proprioceptorii informează motoneuronii prin scăderea semnalului feedback și, ca urmare, la diminuarea forței de contracție. Reacția continuă până la stabilirea unei noi stări, staționare, când mușchiul produce o forță egală cu forța perturbantă, moment în care mișcarea încetează.

Rolul probabil de „servomecanism asistat" al reflexului miotatic.

Se pare că reflexul miotatic acționează ca un „servomecanism asistat". Să explicăm ce se înțelege prin acest termen.

Când se stimulează simultan motoneuronii alfa și gamma, atunci când fibrele intrafusale se contractă în aceeași măsură cu cele extrafusale, stimularea fusului nu se modifică (deoarece porțiunea receptoare a FM nu-și modifică lungimea). În cazul în care fibrele extrafusale se contractă mai puțin comparativ cu cele intra-

fusale (ceea ce poate avea loc atunci când mușchiul are de ridicat o sarcină mare), aceasta determină întinderea porțiunii receptoare a FM, urmată de declanșarea reflexului miotatic, care va furniza semnale suplimentare pentru fibrele extrafusale. Deci, diminuarea contracției fibrelor extrafusale comparativ cu fibrele intrafusale, va cauza un semnal nervos suplimentar, care va mări gradul stimulării fibrelor extrafusale. Acest mecanism este identic cu cel folosit de servomecanismele utilizate la rotirea volanului unui automobil. Dacă rotirea volanului opune rezistență, se activează servomecanismul, care va furniza forța suplimentară necesară rotirii volanului.

Servomecanismul asistat poate prezenta câteva avantaje:

1 — va permite creierului să producă contracții musculare, fără să cheltuiască prea multă energie nervoasă — energia suplimentară, necesară excitării în acest caz a motoneuronilor alfa, va fi furnizată de fusul muscular;

2 — va face ca mușchiul să se scurteze la lungimea solicitată, indiferent de modificarea sarcinilor din cursul contracțiilor succesive. Cu alte cuvinte, el va face ca lungimea contracției, să fie mai puțin sensibilă la valoarea sarcinii mușchiului;

3 — poate compensa oboseala sau alte anomalii ale contracției musculare, deoarece orice contracție neadecvată a mușchiului, va declanșa un stimul reflex miotatic adițional, care va provoca contracția necesară.

Ariile cerebrale de control al sistemului eferent gamma. Sistemul eferent gamma este excitat îndeosebi de *formația reticulată* facilitatoare din trunchiul cerebral (fig. 142) și, secundar, de semnalele care ajung în această arie de la: *a)* cerebel; *b)* ganglionii bazali și *c)* scoarța cerebrală. Deoarece aria facilitatoare reticulată prezintă un rol important în declanșarea contracțiilor musculare antigravitaționale, iar mușchii antigravitaționali au o mare densitate de fusuri musculare, este posibil ca sistemul eferent gamma să prezinte un rol deosebit în controlul contracțiilor musculare, care mențin o anumită poziție a segmentelor corporale și pentru tamponarea mișcărilor diferitelor părți corporale.

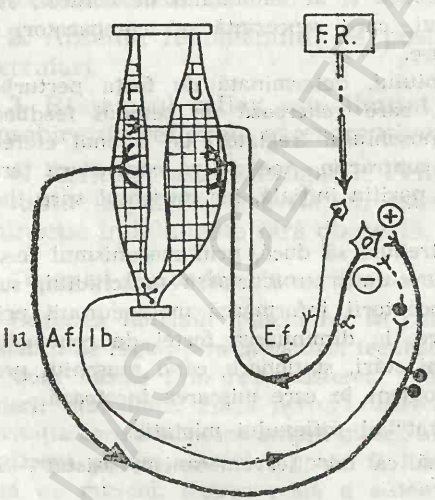


Fig. 142. Arcul reflex de reglare a lungimii mușchiului:
Ef — eferent; *af* — aferent; *F* — fus; *FR* — formația reticulată; α și γ motoneuroni (după Morin).

15.1.5. REFLEXELE POLISINAPTICE. REFLEXUL DE FLEXIE ȘI DE EXTENSIE

Reflexul de flexie se mai numește *reflex nociceptiv* (sau de apărare), deoarece producerea sa este însoțită de fenomene dureroase, retragerea membrului stimulat constituind o apărare față de stimulul nociv. El apare în urma stimulării receptorilor cutanați: algici, termici sau tactili.

Acest reflex poate fi studiat cel mai bine pe un *animal spinal*, adică un animal la care măduva spinării a fost deconectată de encefal

printr-o secțiune transversală a măduvei spinării sub vertebra C_5. Nivelul secțiunii urmărește menținerea legăturilor dintre centrii respiratori bulbari și motoneuronii spinali, care dau naștere nervului frenic, nerv ce inervează mușchiul diafragm. La broasca spinală, encefalul poate fi extirpat complet.

Calea reflexului de flexie este mai complicată comparativ cu a reflexului miotatic. Cel mai scurt circuit posibil cuprinde 3 sau 4 neuroni. Totuși, majoritatea semnalelor reflexului traversează mulți neuroni succesivi, realizând următoarele tipuri de circuite de bază: *1) circuitul de divergență,* prin care semnalul reflexului difuzează spre mușchii implicați în actul flexiei; *2)* circuitul care inhibă mușchii antagoniști, numit *circuitul inhibiției reciproce* și *3)* circuitul care produce o *postdescărcare repetitivă,* prelungită, chiar după terminarea acțiunii stimulului (fig. 143).

Dacă palpăm mușchiul unui membru în timpul flexiei, se constată că extensorii se relaxează, ceea ce constituie un indiciu al inhibării motoneuronilor ce deservesc mușchii extensori. Acest fenomen se numește *inhibiție reciprocă,* iar mecanismul nervos, care cauzează relația reciprocă, este denumit *inervație reciprocă.*

Flexia unui membru anterior sau posterior este însoțită de extensia membrului contralateral simetric. Reflexul de extensie contralaterală mai este denumit *reflex de extensie încrucișat,* deoarece semnalele aferente, sosite de la nociceptori, se încrucișează la nivelul măduvei spinării, trecând în partea contralaterală, unde induc reflexul extensor. Deci, ca urmare a acțiunii unui stimul nociv asupra unui membru, în segmentul medular respectiv se pun în acțiune 4 arcuri reflexe: *1)* excitarea motoneuronilor flexori ipsilaterali (reflexul de flexie); *2)* inhibarea motoneuronilor extensori ipsilaterali; *3)* excitarea motoneuronilor extensori

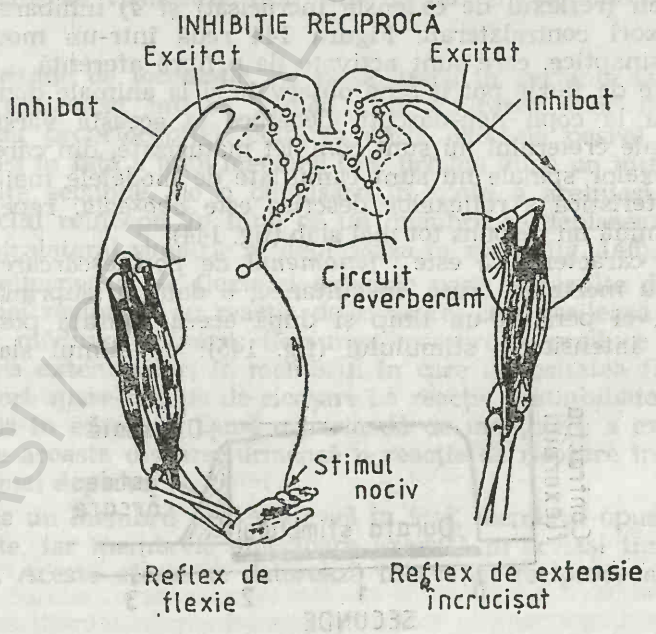


Fig. 143. Reflexul de flexie și de extensie încrucișat și inhibiția reciprocă: *C.R.* — circuit reverberant.

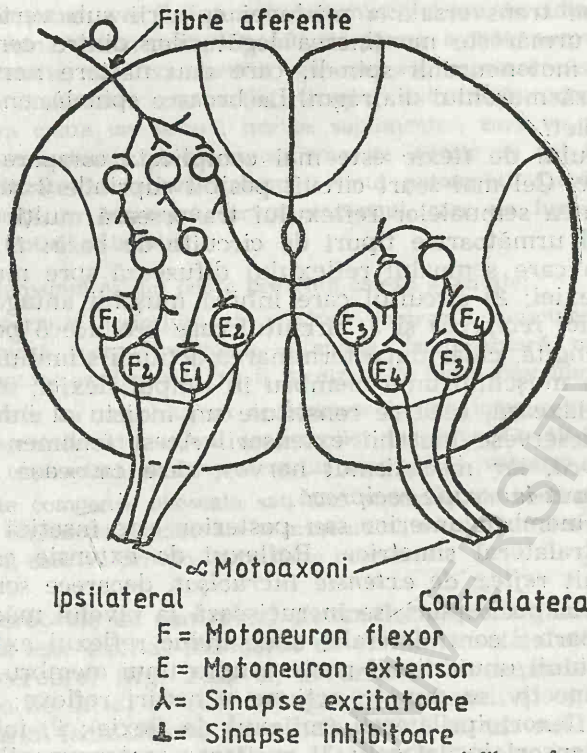


Fig. 144. Legăturile intrasegmentare ale unei fibre aferente.

contralaterali (reflexul de extensie încrucișat) și *4)* inhibarea motoneuronilor flexori contralaterali. Figura 144 redă într-un mod schematic căile multisinaptice, care sunt activate de o fibră aferentă.

Reflexele de flexie pot fi bine observate și la animale domestice nounăscute sau la copii nou-născuți, deoarece la această vârstă regiunile superioare ale creierului nu sunt complet maturizate, din care cauză modelele reflexelor spinale nu sunt camuflate de modelele mai complicate.

O caracteristică a reflexelor descrise este *oboseala:* repetarea reflexului determină un răspuns tot mai slab (fig. 144).

O altă caracteristică este *fenomenul de postdescărcare:* răspunsul muscular nu încetează brusc, instantaneu, o dată cu suprimarea stimulului nociv, ci persistă un timp și după aceea. Durata postdescărcării depinde de intensitatea stimulului (fig. 145): un stimul slab poate să

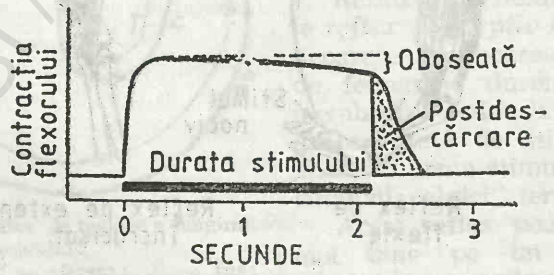


Fig. 145. Miograma unui reflex flexor cu indicarea oboselii și a post-descărcării.

nu declanșeze postdescărcarea, în timp ce un stimul puternic declanșează o postdescărcare, care poate dura câteva secunde. Postdescărcarea, observată la reflexul de flexie, poate fi produsă atât de varianta de circuit paralel al postdescărcării, cât și de circuitul reverberant.

Reacția de ricoșare (recul sau rebound). Imediat după terminarea unui act reflex dat, este foarte dificil de a provoca un al doilea act similar. În schimb, datorită inervației reciproce, reflexele mușchilor antagoniști pot fi provocate mult mai ușor. De exemplu, dacă în membrul stâng are loc un reflex de flexie, este dificil de a provoca imediat un al doilea reflex în același membru, în timp ce un reflex de extensie în membrul respectiv va fi mult amplificat. Acesta este fenomenul de ricoșare, care joacă un rol important în mișcările ritmice ale membrelor, ce vor fi descrise în continuare.

15.1.6. REFLEXELE INTERSEGMENTARE

Reflexele descrise până acum, se desfășoară la nivelul unui singur segment medular, sau cel mult 2—3 segmente vecine, din care cauză pot fi denumite reflexe segmentare. Dar măduva spinării are o activitate reflexă mult mai complexă, care poate cuprinde foarte multe segmente. Pe măsură ce intensitatea stimulului crește, pot intra în activitate reflexă teritorii musculare din ce în ce mai depărtate. Acest fenomen se observă bine în cazul demonstrării legilor reflexe ale lui Pflüger, când, în funcție de intensitatea excitantului, reflexul se poate închide uni- sau bilateral, la nivele medulare diferite. Legăturile dintre diverse segmente medulare se realizează prin intermediul fibrelor propriospinale (v. fig. 136).

Reflexul ritmic de locomoție. Se poate pune în evidență la un „animal spinal" suspendat într-un hamac, prin aplicarea unor stimuli exteroceptivi sau proprioceptivi: ciupirea cozii, extensia pasivă a coapsei etc. Deplasarea în față a unui membru este urmată după un interval de 1 sau mai multe secunde, de o deplasare în spate a aceluiași membru, după care ciclul reîncepe. În timp ce un membru se deplasează în față, membrul contralateral simetric se deplasează în spate (fig. 146).

Mișcarea alternativă de flexie și extensie pare să rezulte din combinarea inhibiției reciproce cu reacția de ricoșare, care oscilează în interiorul matriței măduvei spinării: flexiunea membrului produce o inhibiție reciprocă a extensorilor; în membrul în care intensitatea flexiei scade, în extensori apare reacția de ricoșare ca reacție postinhibatorie, membrul fiind dus în extensie. După o perioadă de menținere a extensiei, și pe măsură ce aceasta dispare, urmează o reacție de ricoșare în mușchiul flexor și așa mai departe.

În timp ce un membru se deplasează în față, membrul opus se deplasează în spate, iar membrele anterioare execută în același timp mișcări în diagonală. Aceste efecte se datorează inervației reciproce a membrelor.

Reflexul de galopare. Alt tip de reflex, care poate fi declanșat ocazional la un animal spinal, este reflexul de galopare. În acest caz ambele

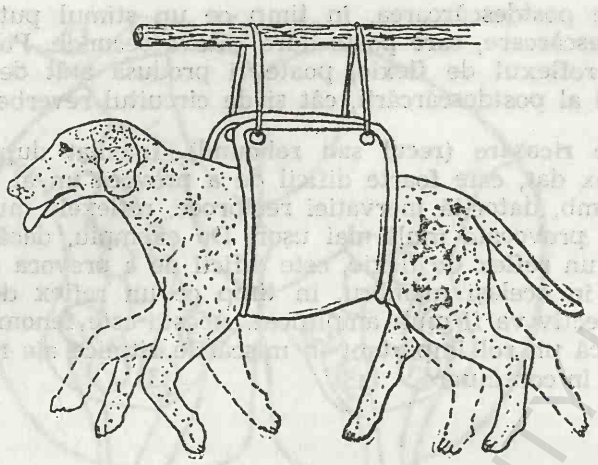


Fig. 146. Mişcări de mers observate la un animal spinal.

membre anterioare se deplasează simultan în spate, în timp ce membrele posterioare se deplasează în faţă. El poate fi declanşat atunci când excitanţii se aplică simultan pe membrele simetrice, în timp ce stimularea inegală a membrelor simetrice declanşează reflexul mersului. Declanşarea reflexului concordă cu modul normal de stimulare a membrelor simetrice din timpul galopului (stimularea simultană şi aproximativ de aceeaşi intensitate).

Reflexul de scărpinare. Reprezintă un reflex medular foarte important la animalele inferioare, iniţiat de excitanţi care provoacă senzaţii de mâncărime sau gâdilat. El implică două funcţii diferite: *1) simţul poziţiei,* care permite labei de a localiza exact zona corporală iritată şi *2) executarea mişcărilor de scărpinat.*

Reflexul de scărpinare, asemănător reflexului de locomoţie, implică circuitul inervaţiei reciproce, care produce mişcarea oscilatorie. Ca şi în cazul reflexului de locomoţie, acest circuit nervos funcţionează şi în cazul în care toate aferenţele senzitive de la membrul în mişcare, au fost secţionate. Cu alte cuvinte, menţinerea circuitului neuronal oscilator, nu necesită un semnal feedback de la nivelul membrului în activitate, oscilaţia menţinându-se intrinsec ca urmare a circuitului oscilator din cadrul neuronilor intercalari medulari.

Simţul poziţici la reflexul de scărpinare. Este, de asemenea, o funcţie bine dezvoltată, membrul posterior putând localiza chiar la un animal spinal, zona de corp care a fost iritată. Reflexul se poate desfăşura şi în cazul participării numai a măduvei spinării, cu toate că el presupune o contracţie simultană, precisă, a 19 muşchi ai membrului posterior, care permit plasarea tălpii piciorului în locul unde se deplasează, de exemplu, un purice.

Toate reflexele descrise mai sus evidenţiază faptul că legăturie dintre neuronii medulari, permit realizarea unor acte motorii complexe şi coordonate, ca răspuns la stimuli periferici sau la stimuli sosiţi din etajele superioare. Această funcţie se numeşte *funcţia integrativă a măduvei spinării.*

La vertebratele superioare, îndeosebi la mamifere, etajele superioare ale creierului, și-a asumat controlul funcției măduvei spinării, încât măduva izolată este capabilă într-un grad foarte redus de a-și exercita controlul funcțiilor sale.

15.1.7. ȘOCUL SPINAL

Influența etajelor superioare asupra activității medulare, reiese din studiul animalului spinal. Imediat după izolarea măduvei de encefal, apare starea numită *șocul spinal*. Șocul reprezintă „starea de areflexie", adică dispariția tuturor reflexelor în urma izolării măduvei spinării. Areflexia nu se datorează traumatismului chirurgical (ca dovadă, o nouă secțiune a măduvei după revenirea din starea de șoc nu produce areflexie), ci se datorează lipsei influențelor facilitatoare ale etajelor superioare, care sunt transmise măduvei îndeosebi prin fasciculele reticulospinale, vestibulospinale și corticospinale.

La diferite vertebrate, starea de șoc are o durată variabilă. La broască ea durează câteva sec. până la 5—10 min; la mamifere neprimate — câteva ore până la o zi, iar la om — 2—6 săptămâni. Durata este proporțională cu gradul de encefalizare. Revenirea se datorează creșterii treptate a excitabilității neuronilor izolați, creștere care (se pare că) reprezintă o caracteristică intrinsecă a tuturor neuronilor.

Printre reflexele spinale, care sunt deosebit de afectate în timpul șocului sau după șoc spinal, sunt: *1)* reflexele simpatice abolite, care se manifestă prin scăderea tensiunii arteriale până la 40 mmHg, ca urmare a izolării centrilor medulari de centrii vasoconstrictori bulbari; *2)* toate reflexele somatice medulare sunt blocate. Uneori, atât la animale cât și la om, unele reflexe devin din contra hiperexcitabile, îndeosebi în cazul când rămân intacte unele căi facilitatoare dintre encefal și măduva spinării.

Reapariția reflexelor se face într-o numită ordine. Primele care reapar sunt reflexele miotatice, urmate de reflexe mai complexe ca reflexul de flexie, reflexele posturale antigravitaționale și, în sfârșit, reflexul de locomoție.

La animalul spinal tonusul muscular este scăzut, datorită lipsei influențelor etajelor superioare asupra gamma motoneuronilor. De asemenea, motricitatea voluntară este dispărută ca urmare a întreruperii fasciculelor descendente. Sensibilitatea somatică este abolită, datorită întreruperii căilor de conducere ale sensibilităților respective.

Șocul spinal demonstrează că măduva spinării, în desfășurarea funcțiilor sale, se găsește într-o foarte mare măsură sub controlul etajelor nervoase superioare.

15.2. CONTROLUL ENCEFALIC AL MOTRICITĂȚII

Asupra activității somatomotorii etajele superioare intervin în controlul tonusului muscular, mișcărilor globilor oculari, menținerii posturii și a echilibrului și în controlul mișcărilor stereotipe, semivoluntare sau voluntare.

Tonusul muscular postural de susținere constă în contracția mușchilor care se opun forței gravitaționale, realizând ridicarea corpului pe membrele posterioare sau poziția în picioare a animalelor.

Postura reprezintă orientarea poziției corpului în raport de poziția capului.

Funcția de echilibru asigură menținerea în picioare.

Motricitatea voluntară cuprinde sistemele corticale de control și de declanșare intenționată a activității musculare.

15.2.1. TONUSUL MUSCULAR ȘI RIGIDITATEA DE DECEREBRARE

Tonusul muscular reprezintă starea de ușoară contracție a oricărui mușchi striat în repaus, care dispare după secționarea nervului său motor. Deoarece la un animal spinal apare o paralizie flască, rezultă că tonusul muscular se datorează influențelor pe care le exercită etajele superioare asupra măduvei spinării.

Rigiditatea de decerebrare. Rigiditatea de decerebrare apare ca urmare a secțiunii transversale a trunchiului cerebral într-un plan situat pe partea dorsală la limita dintre coliculii superiori și inferiori, iar pe partea ventrală, la nivelul bazei creierului puțin înaintea limitei rostrale a punții (fig. 147). Prin această secțiune se înlătură acțiunea exercitată asupra măduvei spinării de către mezencefal, diencefal și telencefal.

Rigiditatea de decerebrare conferă animalului o poziție caracteristică (v. fig. 147), care constă în intensificarea tonusului tuturor mușchilor extensori. Din această cauză coloana vertebrală se curbează, are loc con-

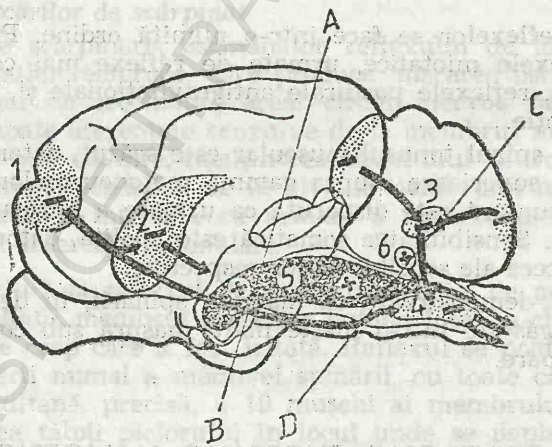


Fig. 147. Schema creierului de pisică, indicând conexiunile formației reticulate din trunchiul cerebral:

5 — sistemul reticulat descendent activator (*SRDA*); *4* — sistemul reticulat descendent inhibitor (*SRDI*). Structurile SRD sunt supuse unor influențe caracteristice din partea cortexului frontal (*1*), a nucleului caudal (*2*), a cerebelului (*3*) și a nucleilor vestibulari (*6*). Secțiunea *A—B* duce la instalarea, iar secțiunea *C—D* la anularea rigidității de decerebrare (după Linsley, Schreiner și Magound).

tracția mușchilor cozii, contracția mușchilor cefei cu ridicarea extremității cefalice (opistotonus). Mușchii extensori ai membrelor sunt în așa fel contractați, încât acestea iau poziția unor coloane rigide, fiind îndreptate cele anterioare — cranial, iar cele posterioare — caudal și toate 4 în afară. Acest grup particular de simptome este denumit rigiditatea de decerebrare.

Rigiditatea de decerebrare se datorează unei facilitări a reflexelor miotatice. Acest lucru poate fi demonstrat prin înregistrarea potențialelor de acțiune în fibrele motorii alfa și gamma. Impulsurile transmise prin aceste fibre sunt mult mai frecvente.

Deoarece la un animal spinal tonusul dispare sau este mult diminuat, iar la un animal decerebrat tonusul este mult crescut, denotă că zonele responsabile de creșterea tonusului, trebuie să fie situate undeva la nivelul bulbului și a punții. Creșterea exagerată a tonusului mușchilor extensori la animalul decerebrat, constituie un indiciu că acești centri din bulb și punte au fost dezinhibați prin eliminarea influențelor etajelor superioare.

Structurile dintre punte și măduva spinării, responsabile de rigiditatea de decerebrare, pot fi investigate prin deplasarea în sens caudal a secțiunii prepontine intercoliculare. Se constată că o dată cu deplasarea secțiunii tot mai caudal, gradul rigidității diminuează și la un moment dat dispare. Dispariția coincide cu momentul izolării nucleului Deiters de măduva spinării, nucleu în care își are originea fasciculul vestibulospinal. Acesta intervine în menținerea tonusului muscular pe baza aferențelor primite de la aparatul vestibular.

Distrugerea acestui nucleu prin procedee stereotaxice la un animal cu rigiditate de decerebrare arată că rigiditatea, deși scade pronunțat, nu dispare total. Nici distrugerea nucleului roșu, care era considerat centru motor al menținerii tonusului muscular, nu duce la dispariția rigidității. Pe baza acestor date și a altor experiențe electrofiziologice, rigiditatea de decerebrare se explică prin 2 tipuri de influențe, care provin din zona situată între bulb și regiunea prepontină. În primul rând, ele provin din formația reticulată a trunchiului cerebral, care acționează asupra măduvei spinării prin fasciculele *(fs)*. reticulospinale și, în al doilea rând, prin semnalele transmise de fasciculele vestibulospinale. La nive-

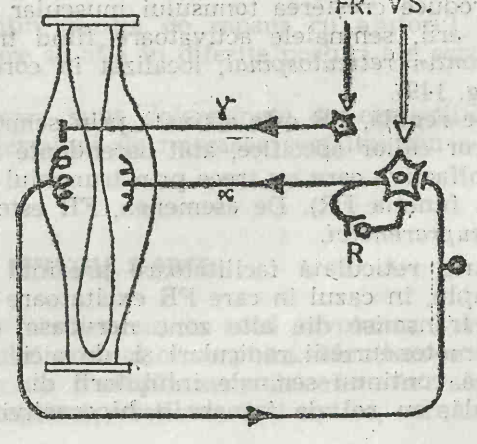


Fig. 148 Afectarea tonusului muscular prin fasciculele reticulospinale (*FR*) și vestibulo-spinale (*VS*); *R* — celula Renshaw; α și γ motoneuroni (după Morin).

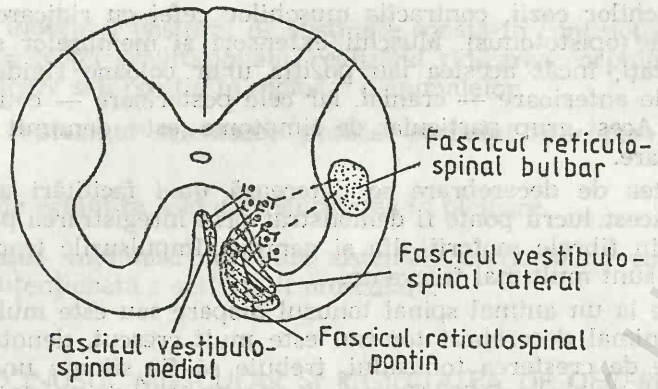


Fig. 149. Fasciculele (*FS*) vestibulospinale și reticulospinale, care descind în măduva spinării, cauzând excitarea (*linie continuă*) sau inhibarea (*linie întreruptă*) motoneuronilor (după G u y t o n).

lul măduvei aceste fs. sinapsează atât cu alfa, cât și cu gamma motoneuronii determinând facilitarea activității lor. Acești motoneuroni asigură reflexele miotatice (fig. 148, 149). Predominanța reflexelor miotatice face ca tonusul muscular să se exacerbeze.

15.2.1.1. SISTEMUL RETICULAT DESCENDENT

De-a lungul întregului trunchi cerebral, și chiar în porțiuni din diencefal, există zone alcătuite dintr-o rețea de neuroni cu prelungiri scurte, care formează *formațiuni reticulate (FR)*. La nivelul măduvei spinării, ele se continuă cu neuronii intercalari.

Printre FR se află mulți nuclei mici din care unii îndeplinesc funcții motorii, iar alții funcții senzitive. Ei acționează în strânsă legătură cu neuronii reticulari difuzi, întreținând multe activități, motorii inconștiente.

În privința funcției majoritatea FR este excitatorie, alcătuind împreună *aria reticulată facilitatoare*. Căile descendente ale acestei arii provin, cu precădere, din formațiunea reticulată pontină. Excitarea localizată a ei produce creșterea tonusului muscular din întregul corp sau din anumite arii, semnalele activatoare fiind transmise măduvei spinării prin *fs, pontin reticulospinal*, localizat în cordoanele anterioare ale măduvei (v. fig. 149).

De regulă, FR este activată prin semnale care ajung prin *colateralele* tuturor căilor specifice, atât ascendente cât și descendente (cu excepția căii olfactive care nu trece prin trunchiul cerebral, dar care indirect afectează funcția FR). De asemenea, FR este activată și prin *hormonii medulosuprarenalei.*

Aria reticulată facilitatoare prezintă o *excitabilitate intrinsecă.* De exemplu, în cazul în care FR excitatoare nu mai este inhibată prin semnale transmise din alte zone nervoase, ea transmite continuu semnale spre motoneuronii radiculari și, de aici, la mușchi. La animalul normal pleacă continuu semnale inhibitorii din ganglionii bazali și scoarța cerebrală, cu rol de frânare a hiperactivității FR facilitatoare. În urma

decerebrării se înlătură posibilitatea de acțiune a ganglionilor bazali și a scoarței cerebrale asupra FR facilitatoare, permițând activarea tonică a acesteia, ceea ce contribuie la instalarea rigidității.

În cazul în care secțiunea creierului trece sub nucleii vestibulari, majoritatea FR facilitatoare nu mai poate acționa asupra măduvei spinării, ceea ce determină scăderea tonusului muscular.

O porțiune redusă din FR, localizată în zona ventromediană a bulbului, are îndeosebi o funcție inhibatoare și este cunoscută sub numele de *arie reticulată inhibitorie.* Stimularea localizată a acestei arii determină scăderea tonusului muscular. Semnalele din această arie sunt transmise măduvei spinării prin *fs. bulbar reticulospinal,* localizat în cordoanele laterale (v. fig. 149).

La pisică, dispariția rigidității de decerebrare se observă și în urma stimulării fețelor anterioare și posterioare ale cerebelului. Efectul cerebelului se exercită ca urmare a stimulării ariei reticulate inhibitorii (v. fig. 147).

Aria reticulată inhibitoare este stimulată în condiții normale și prin semnale venite de la corpii striați și zonele corticale, îndeosebi aria corticală 4S situată în lobul frontal.

Efectul ambelor sisteme reticulate se exercită prin intermediul fs. reticulospinale, care „sinapsează" cu alfa și gamma-motoneuronii.

În concluzie, se poate afirma că rigiditatea de decerebrare se datorează pe de o parte, intensificării activității proprii a sistemului reticulat facilitator descendent, iar pe de altă parte, suprimării influenței zonelor superioare secțiunii, în primul rând a zonei frontale 4S și corpilor striați, asupra sistemului reticulat inhibitor, pe care îl stimulează, și asupra sistemului reticulat facilitator, pe care îl inhibă (v. fig. 147).

15.2.2. MENȚINEREA POZIȚIEI ȘI ECHILIBRULUI

Trunchiul cerebral are un important rol în menținerea poziției corpului în spațiu și în mecanismul păstrării echilibrului. Aceste funcții se realizează printr-o serie de reflexe complexe cu centrii aflați în cea mai mare parte în mezencefal.

Menținerea posturii și a echilibrului corpului se realizează prin două grupe de reflexe:

— *reflexe statice,* care mențin poziția de repaus cu ajutorul unor excitații, al căror punct de plecare se află în diferite posturi ale corpului sau ale segmentelor corporale;

— *reflexele statochinetice,* care sunt determinate de excitațiile ale căror punct de plecare este determinat de mișcarea corpului sau a segmentelor corporale.

15.2.2.1. REFLEXELE STATICE

Reflexele statice servesc la menținerea, în mod involuntar, reflex, a poziției normale și a echilibrului normal al corpului. Menținerea echilibrului în ortostatism depinde de multiple semnale aferente: somestezice (proprioceptive și exteroceptive), vestibulare și optice, care infor-

mează creierul asupra poziției corpului în fiecare moment, precum și de integritatea centrilor care controlează această coordonare. Cele 3 categorii de impulsuri aferente sunt bogat reprezentate în regiunea medială a vermisului cerebelos și în lobul floculonodular cerebelos.

Reflexele statice se împart în: *reflexe de postură* și *reflexe de redresare*. Primele reglează distribuirea tonusului în musculatura corpului și, prin aceasta, determină menținerea unei anumite posturi și a echilibrului unui organism care stă culcat liniștit, sau din timpul ședерii ori al staționării, iar reflexele de redresare cuprind toate reacțiile prin care organismul își poate relua poziția normală în spațiu, dintr-o poziție neobișnuită pentru el.

Reflexele de postură. În funcție de extinderea centrului reflexului, reflexele de postură se împart în: reflexe de postură *locale, segmentare, intersegmentare* și reflexe de postură *generale*.

Reflexele de postură locale transformă membrul într-o bară rigidă de susținere a corpului și se caracterizează prin 2 reacții: *reacția de magnet* și *reacția de susținere*.

Reacția de magnet apare atunci când se atinge talpa labei unui animal. Membrul atins intră în extensie, ca și când laba s-ar lipi și ar urma degetul care o atinge. Ea se poate pune bine în evidență la o pisică decerebrată așezată în decubitus dorsal.

Reacția de susținere este provocată de excitațiile proprioceptive, născute din contrapresiunea solului asupra tălpii piciorului, atunci când animalul stă în picioare. Este un fenomen de extensie a membrelor, care poate fi produsă de orice presiune exercitată pe suprafața tălpilor. Este însoțită de contracția tuturor mușchilor membrelor și a spatelui. În mecanismul reacției de susținere intervine reflexul miotatic.

Reflexele de postură segmentare. Aici intră *refluxul de extensie încrucișat*. Dacă unui câine decerebrat, care stă în cele 4 labe, i se provoacă o durere, prin ciupirea unui membru, câinele retrage membrul ciupit și îl flectează, sprijinindu-se mai mult pe membrele de partea opusă, care prin aceasta capătă o reacție de susținere exagerată.

Reflexele de postură intersegmentare. Dacă un câine este suspendat în aer, fiind ținut de cap și coadă, coloana vertebrată descrie o concavitate deschisă în sus. Dacă în această poziție i se atinge ușor talpa sau tălpile membrelor posterioare, se observă o reacție de sprijin, coloana redresându-se și totodată îndoindu-se în sens opus, în timp ce gâtul se întinde.

Reflexele de postură generale. Reapariția tonusului în toată musculatura corpului, este dependentă de poziția capului. Modificările poziției capului față de coordonatele spațiile, influențează tonusul muscular prin intermediul reflexelor tonice labirintice. De asemenea, modificarea poziției capului față de corp, excită proprioceptorii din zona gâtului, declanșând reflexele tonice ale gâtului.

Reflexele tonice ale gâtului. La un animal la care aparatul vestibular a fost distrus, înclinarea capului declanșează reflexe tonice ale gâtului, care au repercusiuni în special asupra membrelor anterioare. De exemplu, coborârea capului la un animal decerebrat și labirintectomizat, determină diminuarea tonusului extensorilor membrelor anterioare; ridicarea capului produce efecte inverse (fig. 150). Întoarcerea capului spre dreapta, crește tonusul extensorilor în ambele membre

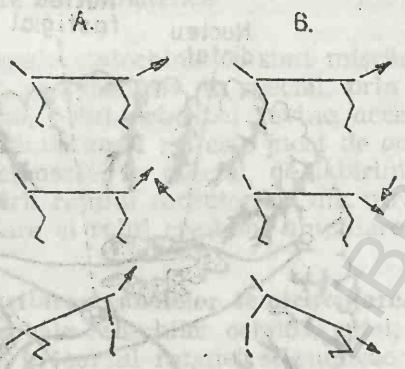


Fig. 150. Declanșarea reflexelor tonice ale gâtului la un animal decerebrat și labirintectomizat. Ridicarea pasivă a capului în sus (săgeata în *A*) diminuează tonusul extensorilor în membrele posterioare și crește în cele anterioare, și invers în B (după Schmidt).

cîn partea dreaptă. În toate cele 3 cazuri, noua postură se menține atâta timp cât animalul rămâne în poziția modificată. Aceste reflexe sunt denumite *reflexe tonice ale gâtului sau cervicale.*

În cazul în care aparatul vestibular este intact aceste reflexe nu au loc, deoarece efectul reflexelor vestibulare, este opus celor cervicale. Astfel, dacă capul este coborât, aparatul vestibular declanșează extensia membrelor anterioare, în timp ce reflexele cervicale declanșează flexia lor. Avându-se în vedere că prin aceste reflexe se urmărește menținerea echilibrului întregului corp și nu numai a capului, se poate ușor înțelege că reflexele cervicale și cele vestibulare, trebuie să acționeze în sens antagonic. În caz contrar, ori de câte ori gâtul se îndoaie animalul și-ar pierde echilibru.

Informațiile privind orientarea capului în raport cu poziția corpului, pleacă de la proprioceptorii musculaturii gâtului și de la articulațiile vertebrelor cervicale și ajung în nucleii vestibulari și formația reticulată direct sau prin intermediul cerebelului, iar afectarea tonusului muscular se realizează prin semnalele motorii transmise măduvei spinării prin fs. vestibulo- și respectiv reticulospinale.

Reflexele tonice labirintice. Forța de gravitație acționează asupra otoliților, care presează continuu asupra perilor senzitivi din macule, care vor informa SNC referitor la poziția capului în raport cu direcția forței gravitaționale. Celulele din macule prezintă o orientare în direcții diferite, încât înclinarea capului într-o anumită direcție determină excitarea celulelor senzitive ai căror stereocili se îndoaie în direcția chinocilului. Modelul de stimulare a diferitelor celule senzitive „informează" SNC cu privire la poziția capului în raport de forța gravitației. La rândul lor, sistemul motor vestibular, cerebelos și al formației reticulate, excită anumiți mușchi, în vederea menținerii echilibrului (fig. 151).

Reflexele de redresare. Animalul talamic (animal decorticat, la care cea mai înaltă formațiune conservată este talamusul) pus, pasiv, într-o poziție oarecare, se poate așeza din nou pe picioare, datorită reflexelor de redresare. În funcție de localizarea zonei reflexogene, reflexele de redresare se divid în următoarele tipuri:

Reflexele de redresare labirintice. Dacă un iepure talamic este ținut de bazin cu capul în jos, după scurt timp capul își reia poziția normală în spațiu, adică cu botul înainte; capul este, deci, redresat în mod reflex.

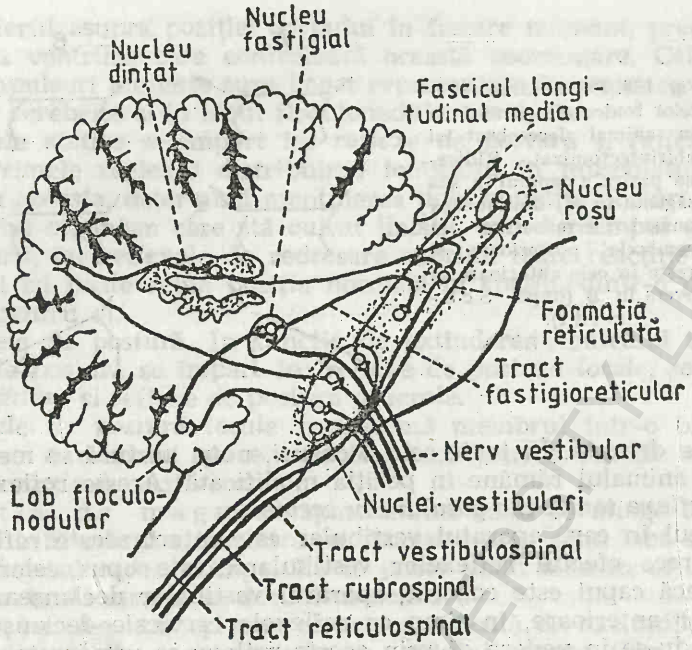


Fig. 151. Legăturile nervului vestibular la nivelul sistemului nervos central: *FR* — formația reticulată (după G u y t o n).

Dacă se extirpă ambele labirinturi capul nu se mai redresează, ci atârnă pasiv și flasc ca la un animal mort. Reflexele de redresare labirintice au centrul în nucleul roșu și în substanța reticulată adiacentă.

Reflexele de redresare asupra corpului. Aceste reflexe sunt declanșate de excitarea inegală a celor două jumătăți ale corpului. Dacă un iepure talamic este așezat în decubitus lateral pe o masă, menținându-i-se capul fixat, corpul se redresează. De asemenea, poziția înclinată pe care o adoptă o persoană, ce se deplasează cu viteză mare într-un vehicul descoperit, se datorează presării inegale, prin aer, a celor 2 jumătăți ale corpului.

Reflexele de redresare ale corpului asupra capului. Dacă un animal talamic, labirintectomizat bilateral, este așezat în decubit lateral pe o masă, capul se repune în poziția normală. Acest reflex este produs de excitarea asimetrică a suprafeței corpului. Centrul reflexului se află în apropierea nucleului roșu.

Reflexul de redresare a musculaturii gâtului. Se produce atunci când capul are poziții anormale față de trunchi. Torsiunea gâtului declanșează un reflex, care redresează inițial segmentul anterior al corpului, apoi segmentul posterior. Acest reflex se păstrează la animalul decerebrat, ceea ce sugerează că centrul reflexului este localizat mai jos de mezencefal.

Reflexele de redresare optice. Dacă o pisică sau o maimuță delabirintate sunt ținute în aer în diferite poziții, și dacă au ochii deschiși, vor repune capul în poziția normală; dacă li se închid ochii, capul nu-și va regăsi poziția normală. Este vorba de reflexe optice al căror centru se află situat în capătul cortical al analizatorului optic, deoarece dispar la animalul decorticat.

Excitanții care declanșează reflexele statochinetice sunt mișcările (nu starea staționară ca la cele statice), reprezentate, în special, prin *rotație* și *progresiune*. În reacția de rotație, rolul principal revine *accelerației angulare*, iar în mișcarea de progresiune acest rol este jucat de *accelerația liniară*. Aceste reflexe sunt declanșate, în special, de labirint și ele au fost discutate cu ocazia prezentării rolului receptorilor din utriculă și saculă în decelarea accelerației liniare și rolul crestelor ampulare în decelarea accelerației angulare.

Nistagmusul determinat de excitarea canalelor semicirculare. Accelerația angulară provoacă răspunsuri ale mușchilor ochilor, cefei, corpului și membrelor. Mișcările ochilor în cursul rotației se numesc *nistagmus*. El se manifestă printr-o deplasare lentă a ochilor în sens invers rotirii, prin care se păstrează vechea imagine pe retină, și una rapidă în direcția rotirii, în vederea fixării imaginilor într-un nou punct din câmpul vizual. Direcția nistagmusului este dată de faza rapidă, deci este aceeași cu direcția de rotire.

Dacă rotirea continuă cu viteză constantă, nistagmusul se atenuează, ceea ce constituie o dovadă că el este provocat de accelerație și nu de viteză. La oprirea bruscă a rotației corpului, nistagmusul se inversează.

Calea reflexului, declanșat de excitarea crestelor ampulare, prin care se realizează nistagmusul, este reprezentată prin fasciculul longitudinal median, care leagă nucleii vestibulari cu nucleii motori ai globului ocular (III, IV, VI) (v. fig. 151).

15.2.3. FUNCȚIA MOTORIE A GANGLIONILOR BAZALI

Din punct de vedere anatomic ganglionii bazali (corpii striați) sunt formați din nucleul caudat, putamen și globus pallidus. Totuși, substanța neagră, subtalamusul și importante zone talamice și ale formației reticulate, care operează în strânsă legătură cu ganglionii bazali, pot fi considerați că aparțin, funcțional sistemului ganglionilor bazali de control al funcțiilor motorii.

În cadrul controlului funcțiilor motorii și a actelor senzoriale, ganglionii bazali funcționează în strânsă legătură cu scoarța cerebrală. Rolul senzorial al ganglionilor bazali este puțin cunoscut, cu toate că numărul fibrelor nervoase care leagă ariile corticale, senzitive de ganglionii bazali, este egal cu cel al fibrelor ce leagă zonele corticale motorii cu ganglionii bazali.

Recent a fost stabilit că atunci când subiectul efectuează o activitate musculară, în ganglionii bazali apar potențiale de acțiune înaintea celor apărute în ariile corticale motorii. De aici rezultă că intrarea în activitate a ganglionilor bazali, nu este determinată de semnalele motorii corticale, ci de semnalele transmise de la ariile corticale senzoriale sau asociative, sau de la cele provenite din talamus sau trunchiul cerebral (v. fig. 164). Pe această bază ganglionii bazali pot fi considerați ca structuri, la nivelul cărora are loc programarea majorității sau a tuturor actelor motorii, pe care le execută corpul, cu excepția unor contracții musculare involuntare, inițiate în trunchiul cerebral sau măduva spinării.

Deși în privința controlului motor, ganglionii bazali sunt strâns legați de scoarța cerebrală, ei pot întreține multe aspecte ale controlului motor chiar și după extirparea scoarței cerebrale. Totuși în acest caz activitatea motorie este mai grosieră și mai puțin direcționată, comparativ cu situația în care scoarța cerebrală își aduce aportul său.

15.2.3.1. CONEXIUNILE NERVOASE ALE GANGLIONILOR BAZALI

Din multitudinea conexiunilor care au fost identificate, prezentăm unele din ele:

1. *Căi de la scoarța cerebrală la ganglionii bazali și înapoi la scoarță.* Figura 152 ilustrează cele mai masive conexiuni ale sistemului ganglionilor bazali. Ele provin din toate zonele corticale și străbat următoarele 4 relee: *a)* de la scoarța cerebrală spre nucleul caudat și putamen, care formează împreună *neostriatumul; b)* de la neostriatum la globus pallidus *(paleostriatum),* care este format dintr-un segment intern (median) și unul extern (lateral); *c)* din segmentul median al globului palid spre nucleul ventrolateral (VLT) și ventroanterior (VAT) talamic. La nivelul nucleilor talamici are loc integrarea semnalelor feedback din ganglionii bazali cu semnalele feedback cerebeloase; *d)* de la nucleii VAT și VLT semnalele se reîntorc spre toate zonele corticale.

Aproape toate fibrele striatopalidale (de la neostriatum la globus pallidus), reprezintă căi inhibitorii, prin secreția mediatorului inhibitor GABA. Datorită acestui releu inhibitor, circuitul care începe în scoarța cerebrală și se reîntoarce în

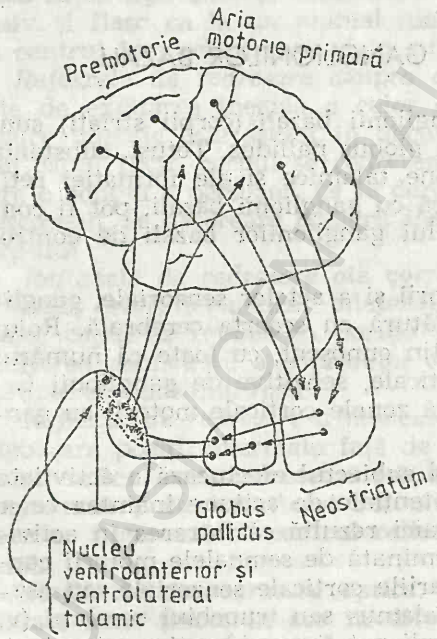


Fig. 152. Circuitul feedback cortico-striatopalidotalamocortical: *VAT*—ventroanterior talamic și *VLT*—ventrolateral talamic.

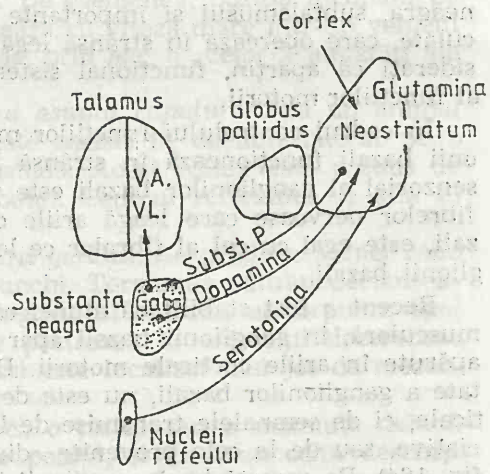


Fig. 153. Interrelația dintre neostriatum, substanța neagră și nucleii rafeului. Mediatorul *GABA* este secretat la capătul fibrelor striato-nigrale și nigro-talamice.

scoarță, reprezintă un circuit feedback negativ, care asigură stabilitatea multor laturi ale interacțiunilor controlului motor.

2. *Căi inhibitorii reciproce dintre neostriatum și substanța neagră.*

Figura 153 ilustrează căile striato-nigrale și nigro-striatale, care secretă mediatorii inhibitori *GABA* și respectiv *dopamina*. Aceste căi inhibitorii mențin un grad de inhibiție ale celor 2 zone. Lezarea uneia din aceste căi reprezintă cauza unui număr de sindroame clinice, care implică ganglionii bazali, printre care intră și sindromul bolii Parkinson.

Fibrele cortico-striatale secretă *glutamatul*, un mediator excitator, iar fibrele care pleacă din nucleul rafeului median (fibrele rafeo-striatale), secretă *serotonină* (5-HT), care acționează ca mediator inhibitor. Această cale din urmă funcționează îndeosebi în legătură cu efectele produse de rafeul median asupra somnului.

Din nucleul caudat pleacă, de asemenea, un tract spre substanța neagră, care secretă *substanța P*, un neuromediator excitator.

3. *Interrelația dintre nucleii intralaminari talamici și ganglionii bazali.* Figura 154 redă un mecanism feedback dintre nucleii intralaminari talamici și ganglionii bazali, care seamănă cu mecanismul feedback dintre scoarța cerebrală și ganglionii bazali. De asemenea, sunt redate legăturile strânse dintre nucleii intralimari cu zonele inferioare din trunchiul cerebral. Aceste structuri reprezintă cele mai vechi formațiuni ale SN, având, probabil, un important rol în controlul unor aspecte mai primitive ale motricității.

4. *Fibrele eferente ale ganglionilor bazali spre etajele inferioare.* Deși ganglionii bazali exercită importante efecte asupra controlului funcției motorii a trunchiului cerebral, este surprinzător faptul că există un număr redus de fibre nervoase directe, care proiectează din ganglionii bazali spre zonele motorii ale trunchiului cerebral. Figura 155 redă câteva căi, fiecare fiind formate din puține fibre, care trec din ganglionii bazali spre formațiunea reticulată. Majoritatea căilor eferente pleacă din globus pallidus prin nucleul subtalamic sau substanța neagră. Un număr redus de fibre pleacă direct din zona mediană a globului palid spre trunchiul cerebral.

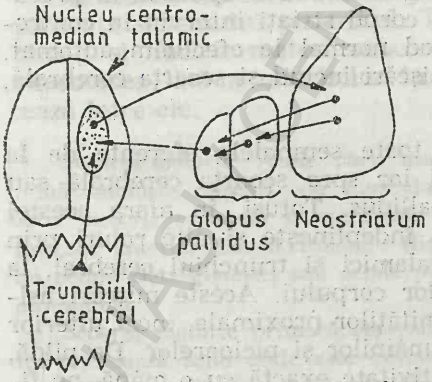


Fig. 154. O cale filogenetic veche dintre ganglionii bazali, nucleul centromedian talamic și trunchiul cerebral (după Guyton).

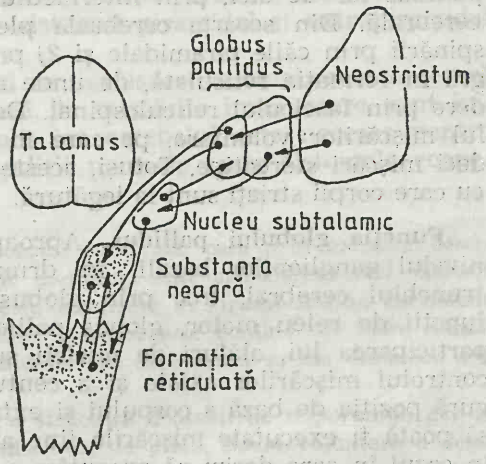


Fig. 155. Căile de transmitere a semnalelor din ganglionii bazali spre formația reticulată prin intermediul nucleului subtalamic și substanței negre.

La vertebratele inferioare, cum sunt păsările, la care scoarța cerebrală este mai slab dezvoltată, ganglionii bazali controlează toate funcțiile motorii, inclusiv cele voluntare, care la om sunt controlate de neocortexul motor. La pisică, și într-o măsură mai redusă chiar și la câine, decorticarea este urmată de pierderea numai a unor funcții motorii particulare, fără a afecta mersul, ingestia de alimente, lupta, apariția stării de furie sau participarea firească în activitatea sexuală. Dacă se extirpă ganglionii bazali, persistă numai mișcările stereotipe grosiere, ca cele prezentate la animalele decerebrate.

La oameni, decorticarea subiecților foarte tineri elimină mișcările discrete (îndemânatice) ale corpului, îndeosebi cele legate de membre, fără a elimina posibilitatea de deplasare, de control al echilibrului sau de a efectua alte mișcări subconștiente. Lezarea simultană a celei mai mari părți din nucleul caudat, produce o paralizie aproape completă în partea contralaterală a corpului, cu excepția câtorva reflexe stereotipe, care sunt integrate la nivelul măduvei spinării sau a trunchiului cerebral.

Rolul ganglionilor bazali în reglarea tonusului muscular. Una din funcțiile ganglionilor bazali constă în *inhibarea tonusului muscular*. Acest efect rezultă ca urmare a semnalelor inhibitorii transmise spre scoarța cerebrală și aria reticulată facilitatoare. Prin înlăturarea acestor influențe, ea în urma decerebrării, apare rigiditatea de decerebrare.

În afara acestui efect inhibitor general, excitarea anumitor zone din cadrul ganglionilor bazali poate induce apariția anumitor contracții musculare sau a unor modele complicate de mișcări.

Funcția neostriatumului. Nucleul caudat și putamen formează neostriatum. Ei funcționează împreună, inițiind și reglând mișcările voluntare grosiere ale corpului. Aceste acte sunt realizate prin intermediul semnalelor pe care le transmit prin următoarele 2 căi: *1)* în globus pallidus iar de aici, prin intermediul nucleilor VLT și VAT, la scoarța cerebrală. Din scoarța cerebrală pleacă comenzi motorii spre măduva spinării prin căile piramidale și *2)* prin globus pallidus și substanța neagră în formația reticulată, de unde ajung în măduva spinării cu precădere prin fasciculul reticulospinal. Deci, corpii striați intervin în controlul mișcărilor voluntare, pe care în mod normal le efectuăm automat, deci mișcări stereotipe. Totuși, aceste mișcări includ și scoarța cerebrală, cu care corpii striați sunt la legătură.

Funcția globului pallidus. Aproape toate semnalele eferente de la nivelul ganglionilor bazali, în drumul lor spre scoarța cerebrală sau trunchiul cerebral, trec prin globus pallidus. Totuși, în afara acestei funcții de releu motor, globus pallidus îndeplinește și alte roluri prin participarea lui, alături de nucleii subtalamici și trunchiul cerebral, la controlul mișcărilor axiale și a centurilor corpului. Aceste mișcări asigură poziția de bază a corpului și extremităților proximale, încât ulterior să poată fi executate mișcările fine ale mâinilor și picioarelor. De pildă, în cazul în care dorim să executăm o activitate exactă cu o mână, ne fixăm inițial corpul într-o poziție adecvată, după care poziționăm picioarele, iar în final tensionăm mușchii axiali și cei de la nivelul articulațiilor în vederea asigurării poziției de bază și fixării porțiunilor proxi-

male ale corpului. Aceste contracții tonice asociate sunt inițiate în globus pallidus.

Excitarea electrică a pallidumului, în timpul executării unei mișcări, oprește mișcarea într-o poziție fixă, care poate dura câteva secunde. Această comportare confirmă ideea după care globus pallidus ar fi implicat într-un sistem servofeedback de control motor, capabil de a imobiliza (fixa) diferite segmente corporale în anumite poziții.

Indicații valoroase privind rolul corpilor striați ne oferă observațiile clinice asupra leziunilor acestui sistem, care generează diverse afecțiuni: coreea, atetoza, hemibalism, boala Parkinson. Semnele patologice, legate de afecțiunile ganglionilor bazali, sunt de 2 feluri: *diskinezia* (afectarea mișcărilor) și *distonia* (afectarea tonusului muscular).

Boala lui Parkinson (paralizia agitantă).

Această boală se caracterizează prin: 1) hipertonie musculară; 2) uneori tremurături în stare de repaus, care dispar temporar sau parțial în timpul efectuării unor activități și 3) imposibilitatea inițierii mișcărilor, numită *akinezie*, care apare în stadiile finale ale bolii. Pentru a efectua cea mai simplă mișcare, subiectul trebuie să se concentreze puternic și să depună efort mintal.

Boala este cauzată de degenerarea celulelor mici din substanța neagră și a tractului nigrostriatal, care secretă dopamină. Acesta nu mai exercită inhibiție asupra pallidumului, care trimite semnale facilitatoare scoarței cerebrale. Boala poate fi tratată într-o fază inițială cu L-dopa, sau prin electrocoagularea pallidumului ori o nucleilor VLT și VAT.

15.2.4. CONTROLUL MOTRICITĂȚII EXERCITAT DE SCOARȚA CEREBRALĂ

Se consideră că sistemul motor piramidal, care include scoarța motorie și fibrele descendente piramidale (corticospinale), controlează mișcările voluntare, iar sistemul extrapiramidal, care include cerebelul și ganglionii bazali, controlează mișcările automate. Studiile recente de anatomie și fiziologie demonstrează că sistemul piramidal și extrapiramidal sunt inseparabile.

Pentru ca mișcările voluntare să se desfășoare normal, este necesară prezența sistemului piramidal. Totuși, în mișcările involuntare sunt implicați și nucleii motori subcorticali, iar cerebelul este necesar pentru executarea lină a mișcărilor în condiții normale toate sistemele cooperează între ele.

Scoarța motorie. Acele părți ale scoarței cerebrale, care prin excitare determină anumite mișcări ale musculaturii corpului, sunt considerate *arii motorii*. *Aria motorie* corticală *primară* (M. I) este localizată în girusul frontal ascendent, imediat anterior fisurii Rolando (fig. 156). Această arie conține un mare număr de celule Betz gigante, sau celule piramidale, din care cauză se mai numește *arie piramidală*.

Scoarța motorie primară reprezintă o structură deosebit de importantă, dar ea nu reprezintă zona unde este inițiată mișcarea, de pildă, flexia voluntară a degetului. Ea reprezintă numai stația finală de releu a proceselor, care s-au desfășurat în alte vaste teritorii corticale, ganglionii bazali și cerebel (fig. 164). Celulele piramidale ale cortexului motor împreună cu axonii săi, care formează fasciculele

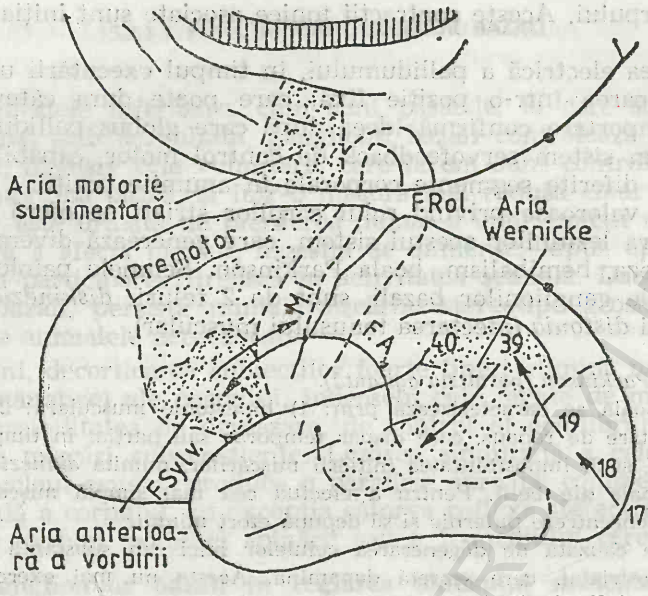


Fig. 156. Partea laterală și mediană a emisferei stângi: *F.A.* — fasciculul arcuat; *F. Rol* — fisura Rolando; *F. Sylv.* — fisura Silvius. Aria premotorie este localizată anterior ariei motorii primare, iar aria motorie suplimentară este localizată, cu precădere, în partea medială a emisferei (după E c c l e s).

piramidale, reprezintă un canal direct prin care sunt transmise semnale motorii corticale motoneuronilor medulari sau nervilor motori din trunchiul cerebral.

Dacă se aplică excitanți slabi, prin intermediul electrozilor de stimulare, plasați pe suprafața scoarței cerebrale motorii, se pot obține contracții localizate în anumite grupe musculare. Dacă desenăm pe suprafața scoarței cerebrale segmentele de corp ce intră în activitate în urma stimulării zonelor motorii, se obține un *homunculus* motor, asemănător, în general, cu cel senzitiv, în care corpul este reprezentat răsturnat, disproporționat și contralateral. Zonă mare de proiecție corticală prezintă, pe de o parte, mușchii care controlează degetul mare, restul degetelor și mâna, care sunt folosiți în executarea mișcărilor discrete ale mâinii, iar pe de altă parte, ariile limbii, buzelor și laringelui, care sunt implicate în subtilitățile limbajului.

Fibrele *căii piramidale* (fig. 157), care au originea în aria motorie primară (60%), aria premotorie (20%) și aria sociativă somestezică (20%), trec prin porțiunea mijlocie a capsulei interne. La acest nivel ele prezintă o somatotopie riguroasă, neamestecându-se între ele. Apoi ajung în piramidele bulbare, unde se încrucișează cea mai mare parte (75—90%), formând fasciculele piramidale încrucișate din cordoanele laterale medulare. Restul fibrelor, care nu s-au încrucișat, formează fasciculele piramidale directe, localizate în cordoanele anterioare ale măduvei cervicale și toracale superioare; ele se încrucișează la nivelul fiecărui segment medular. La primate, multe fibre piramidale sinapsează direct cu motoneuronii alfa și gamma medulari. La alte grupe de animale, aceste conexiuni se realizează cu precădere prin intermediul neuronilor intercalari. Conexiunile corticale monosinaptice, asigură realizarea unor acte foarte rapide.

Aria premotorie. Este localizată anterior ariei motorii (v. fig. 156), ocupând câmpurile 6 și 8 ale lui Brodmann. Această arie conține puțini neuroni care proiectează direct în măduva spinării. Majoritatea semnalelor motorii, generate la

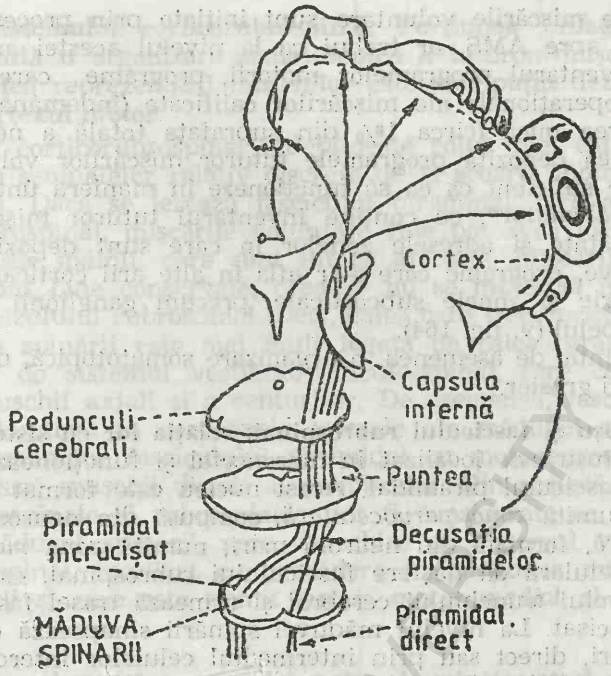


Fig. 157. Homunculus motor și căile piramidale (După N e t t e r).

nivelul acestei arii, produc mișcări musculare complexe; deseori implicând grupe de mușchi care efectuează un anume act. În vederea realizării mișcării, aria premotorie transmite semnalele sale în cortexul motor primar direct, sau prin intermediul conexiunilor pe care le prezintă cu ganglionii bazali și cerebel. Unii neurofiziologi consideră aria premotorie ca o *arie motorie asociativă.*

Controlul cortical al cortexului motor: aria motorie suplimentară. Când efectuăm un act voluntar oarecare, la nivelul creierului au loc anumite evenimente mintale (intenția). Locul unde se desfășoară aceste evenimente, care preced mișcarea, converg spre *aria motorie suplimentară (AMS).* Ea este localizată cu precădere pe fața mediană a fiecărei emisfere cerebrale, anterior cortexului motor primar (v. fig. 156). Până nu de mult ea a fost neglijată, deoarece pentru a provoca o activitate este necesară o stimulare electrică puternică, iar mișcările evocate erau imprecise și aparent dezorganizate, comparativ cu mișcările discrete evocate de excitarea ariei motorii primare. În prezent, AMS i se atribuie un rol de *„master"* în mișcările voluntare, concluzie la care s-a ajuns pe baza rezultatelor obținute prin 3 metode diferite: *1)* s-a stabilit că modificarea *irigației sangvine a creierului (ISC)* reprezintă un indice sigur al activării neuronale. În timpul intenției de a efectua o mișcare complexă învățată, ISC se modifică intens inițial la nivelul neuronilor AMS. Dacă mișcarea se efectuează, modificarea irigației cuprinde nu numai aria motorie primară și ariile corticale senzoriale asociative, ci și aria premotorie, ganglionii bazali, talamusul și cerebelul; *2)* s-a constatat că *neuronii AMS descarcă înaintea neuronilor tractusului* piramidal; *3) potențialele de a fi gata* (readiness potentials), înregistrate pe suprafața craniului, încep prima dată deasupra AMS.

Dacă toate mișcările voluntare sunt inițiate prin procesele mintale, care converg spre AMS, ar trebui ca la nivelul acestei arii (AMS) să existe tot inventarul programelor motorii, programe care reprezintă componente operaționale ale mișcărilor calificate (îndemânatice). Totuși, AMS este prea mică (circa 1% din suprafața totală a neocortexului), pentru a putea depozita programele tuturor mișcărilor voluntare. Pentru AMS este suficient ca ea să funcționeze în maniera unui *„fișier bibliotecă de calculator"*, ce conține inventarul tuturor mișcărilor îndemânatice învățate și adresele zonelor în care sunt depozitate programele respective, programe care s-ar afla în alte arii corticale, în special aria premotorie și zonele subcorticale, precum ganglionii bazali, talamusul și cerebelul (v. fig. 164).

AMS prezintă, de asemenea, o organizare somatotopică, dar la un nivel relativ mai grosier.

Nucleul roșu și fasciculul rubrospinal; relația lor cu sistemul piramidal. Nucleul roșu este localizat în mezencefal și funcționează în strânsă legătură cu fasciculul piramidal. Acest nucleu este format dintr-o zonă superioară, numită *zona parvocelulară*, compusă din neuroni mici, și o zonă inferioară, formată din neuroni mari, numită *zona magnocelulară*. Zona magnocelulară dă naștere fasciculului rubrospinal, care se încrucișează la nivelul trunchiului cerebral și urmează trasel fasciculului piramidal încrucișat. La nivelul măduvei spinării sinapsează cu motoneuronii radiculari, direct sau prin intermediul celulelor intercalare.

Nucleul roșu primește 2 aferențe majore: una de la nivelul scoarței cerebrale motorii prin *fasciculul corticorubral*, care „sinapsează" îndeosebi cu porțiunea magnocelulară a nucleului, stimulând în felul acesta fibrele fasciculului rubrospinal. Cea de a doua sursă de fibre aferente provine din cerebel, care sinapsează cu ambele zone ale nucleului roșu (fig. 158).

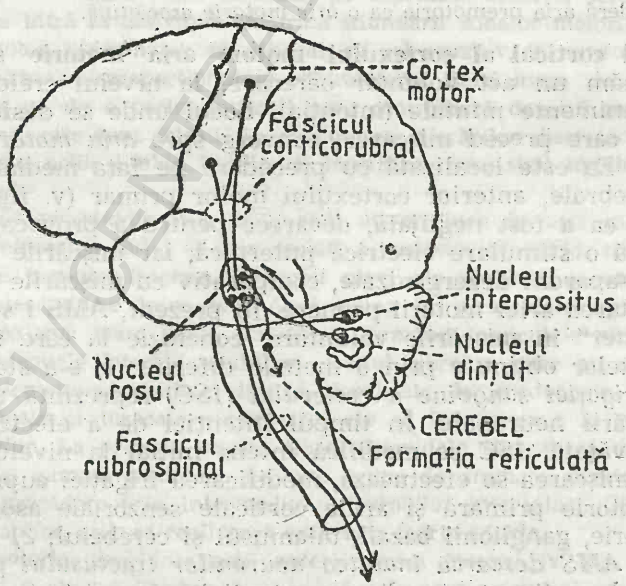


Fig. 158. Calea cortico-rubro-spinală de control motor și relația acestei căi cu cerebelul.

Funcția sistemului corticorubrospinal. Porțiunea magnocelulară a n. roșu prezintă o organizare somatotopică a tuturor mușchilor corpului, însă finețea reprezentării mușchilor este mai puțin dezvoltată comparativ cu cortexul motor.

Fasciculul corticorubrospinal îndeplinește rolul unei căi accesorii de transmitere a semnalelor relativ discrete de la scoarța motorie spre măduva spinării. Dacă se lezează fasciculul piramidal, fără afectarea fasciculului rubrospinal, mișcările voluntare fine pot avea loc, cu excepția degetelor și ale mâinii, care sunt intens afectate. Mișcările articulațiilor mâinii sunt bine conservate, ceea ce nu se întâmplă în cazul afectării și a fasciculului rubrospinal. Deci, calea care trece prin nucleul roșu spre măduva spinării este mai mult legată de calea piramidală decât, de exemplu, de sistemul vestibulo-reticulo-spinal, care controlează cu precădere mușchii axiali și a centurilor. De asemenea, fasciculul rubrospinal este localizat în cordoanele laterale ale măduvei spinării și sinapsează asemănător fasciculului piramidal cu motoneuronii radiculari, care controlează mușchii distali ai membrelor. Din această cauză, fasciculele corticospinale și rubrospinale pot fi considerate ca *sistem motor lateral* al măduvei spinării, spre deosebire de sistemul vestibulospinal sau reticulospinal, localizat cu precădere în porțiunea mediană a măduvei spinării și care este numit *sistem motor medial* al măduvei spinării.

Organizarea columnară a cortexului motor. Asemănător zonei corticale somestezice sau vizuale, scoarța cerebrală prezintă o organizare columnară, având în cadrul fiecărei coloane circa 50—150 000 de neuroni. Neuronii care dau naștere fasciculelor piramidale se află în stratul V cortical, iar fibrele aferente fiecărei coloane pătrund în straturile II—IV.

Semnalele dinamice și statice ale neuronilor piramidali. Dacă la mușchi ajunge un semnal slab, el va dezvolta forța de contracție foarte lent. Totuși, dacă se transmite inițial un semnal puternic, care provoacă contracția inițială rapidă, atunci semnalul cortical ulterior, chiar de este mai slab, menține această contracție puternică. Acesta este modul prin care, de regulă, se excită mușchii. Pentru aceasta, fiecare coloană neuronală excită două populații separate de celule piramidale, numite *neuroni dinamici* și, respectiv, *statici*. Neuronii dinamici se excită foarte puternic la începutul contracției, dar pentru o scurtă perioadă de timp, determinând dezvoltarea inițială a forței. Ulterior se descarcă neuronii statici cu o frecvență mai mică, care continuă pe toată durata contracției.

N. roșu conține aceleași două tipuri de neuroni (dinamici și statici), cu excepția faptului că în n. roșu predomină neuronii dinamici, iar în cortexul piramidal predomină neuronii statici. Aceasta este în legătură cu aceea că n. roșu este strâns legat de cerebel, care are un important rol în inițierea contracțiilor musculare rapide.

Semnalele senzoriale feedback spre cortexul motor. Când semnalele corticale motoare produc contracția mușchiului, din zonele corporale activate se reîntorc semnalele senzoriale spre neocortexul motor. Aceste semnale pleacă, în special, din fusurile musculare sau din receptorii tactili din zonele cutanate situate deasupra mușchiului în contracție. Ele ajung în aria somestezică, care prezintă legături cu aria piramidală. De

regulă, semnalele somatice declanșează un mecanism feedback pozitiv, de intensificare a contracției musculare, care se realizează astfel: în cazul fusului muscular, dacă fibrele intrafusale se contractă mai mult decât cele extrafusale, se produce excitarea fusului, iar semnalele generate vor stimula celulele piramidale ale cortexului motor, care va intensifica contracția fibrelor extrafusale până când gradul lor de contracție va ajunge din urmă contracția fibrelor intrafusale.

În cazul receptorilor tactili, când apucăm un obiect cu mâna, semnalele tegumentare vor intensifica excitarea mușchiului, mărind, în acest mod, forța de contracție.

15.2.5. FUNCȚIA MOTORIE A CEREBELULUI

Cerebelul a fost considerat mult timp ca o *„arie mută"* a creierului, deoarece stimularea lui nu determină senzații și, de asemenea, apar foarte rar contracții musculare. Totuși, extirparea cerebelului face ca mișcările să devină foarte anormale. Cerebelul prezintă un rol vital în controlul mișcărilor rapide, cum ar fi mersul, scrierea la mașină, cântatul la pian și chiar vorbirea. Cerebelectomia, deși nu determină paralizii musculare, face ca actele motorii rapide să se desfășoare necoordonat.

Efectul cerebelului asupra controlului activităților motorii rezultă în aceea că el contribuie la *„planificarea" actelor motorii* și *efectuarea corecțiilor* actelor motorii, care au fost inițiate în alte părți ale creierului. El primește continuu informații din zonele motorii ale creierului, privind programele contracțiilor musculare care urmează a fi efectuate. De asemenea, primește continuu informații de la periferia corpului, care permit cerebelului de a cunoaște starea fiecărei părți a corpului — poziția, rata mișcării, forța care acționează etc. Pe baza informațiilor senzoriale, primite de la periferia corpului, cerebelul *„compară"* situația din fiecare moment a corpului cu intenția sistemului motor. Dacă cele două informații nu „se compară" favorabil, va fi transmis un semnal de corecție în sistemul motor, în vederea creșterii sau scăderii gradului de contracție a mușchilor specifici.

Deoarece cerebelul trebuie să instituie foarte rapid corecțiile motorii, este necesar un sistem aferent bine reprezentat, care să acționeze rapid atât de la periferia corpului, cât și din ariile motorii cerebrale. De asemenea, sistemul eferent trebuie să permită transmiterea rapidă a corecțiilor semnalelor motorii.

15.2.5.1. ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A CEREBELULUI

Ariile funcționale ale cerebelului. Din punct de vedere anatomic, cerebelul se împarte, prin 2 fisuri adânci, în 3 lobi: 1) *lobul anterior*, 2) *lobul posterior* și 3) *lobul floculonodular* (fig. 159). Lobul floculonodular este cel mai vechi *(arhicerebelul)* și acționează împreună cu aparatul vestibular, în controlul echilibrului. Lobul anterior și o parte din cel posterior formează *paleocerebelul*, iar restul, de circa 90% din lobul posterior, formează *neocerebelul*.

Subîmpărțirile funcționale longitudinale ale lobilor. Din punct de vedere funcțional lobii anteriori și posteriori, nu sunt organizați în lobi, ci în zone subîmpăr-

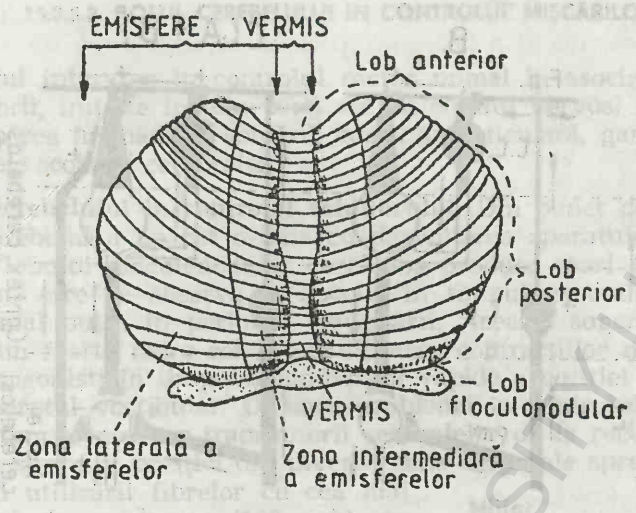


Fig. 159. Zonele funcționale ale cerebelului, văzute de pe partea posteroinferioară (după G u y t o n).

țite de-a lungul axei longitudinale (fig. 159). În zona mijlocie se află *vermisul*, zonă care controlează musculatura axială, a gâtului, umerilor și șoldurilor.

Lateral de vermis se află emisferele cerebeloase, subîmpărțite într-o *zonă intermediară* și o *zonă laterală*.

Zona intermediară a emisferelor cerebeloase este în legătură cu reglarea contracțiilor mușchilor agoniști și antagoniști din segmentele distale ale membrelor superioare și inferioare, în special ale mâinilor și degetelor și respectiv picioarelor și degetelor de la picioare. Pe de altă parte, *zona laterală* a emisferelor cerebeloase, reunește într-un *plan* general mișcările succesive. Fără această zonă, multe mișcări discrete ale corpului nu se desfășoară în timp adecvat, devenind necoordonate.

Unitatea funcțională a scoarței cerebeloase. Cerebelul conține circa 30 milioane de unități funcționale aproximativ identice (fig. 160). În cadrul fiecărei unități se pune accentul pe neuronii *nucleilor cerebeloși* și pe *celulele Purkinje*. În partea dreaptă a figurii se observă cele 3 straturi ale scoarței cerebeloase: *1) stratul molecular 2) stratul celulelor Purkinje* și *3) stratul celulelor granulare*, după care urmează *nucleii cerebeloși* situați în centrul masei cerebelului.

Singura cale eferentă a cerebelului este reprezentată de axonii celulelor nucleilor cerebeloși. Aceste celule se află continuu sub acțiunea influențelor excitatorii și inhibitorii. Influențele excitatorii provin din sinapsele directe cu aferențele cerebeloase, iar cele inhibitorii sosesc numai prin axonii celulelor Purkinje.

Fibrele aferente cerebeloase sunt, cu precădere, de două tipuri: *cățărătoare* și *muscinoase*.

Cele cățărătoare, după ce trimit colaterale excitatorii spre nucleii cerebeloși, proiectează în stratul molecular, unde sinapsează cu dendritele și soma celulelor Purkinje. Fibrele cățărătoare provin în exclusivitate din *olivele inferioare* bulbare, care sunt excitate de scoarța motorie cerebrală, ganglionii bazali, vaste zone ale formației reticulate și măduva spinării, iar aferențele cerebeloase din celelalte surse sunt fibre de tipul fibrelor muscinoase.

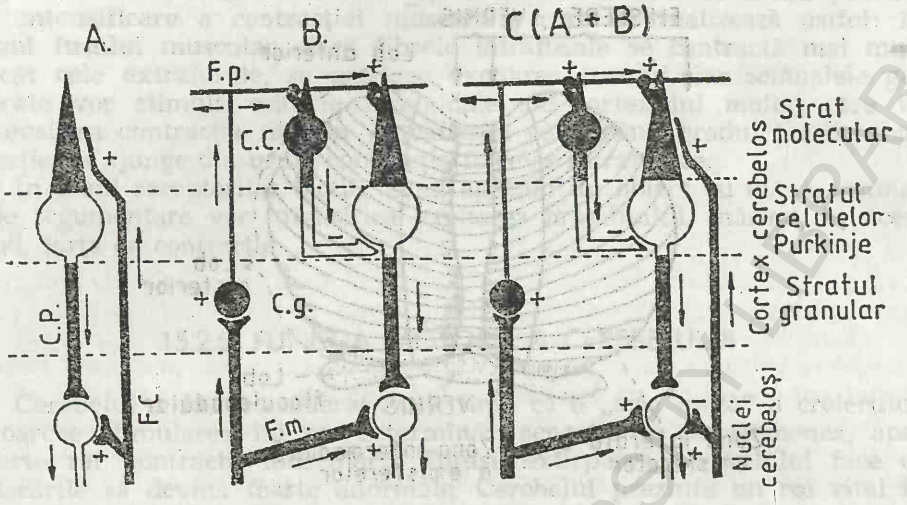


Fig. 160. Cele mai importante circuite neuronale ale cerebelului: *A* — aferenţele celulelor Purkinje (*C.P.*) date de fibre căţărătoare (*F.C.*); *B* — efectele fibrelor muscinoase (*F.m.*); *C* — figurile *A* şi *B* reunite; *C.C.* — celule cu coşuleţ; *C.g.* — celule granulare; *F.p.* — fibre paralele; „+" = sinapsă excitatoare, iar „—" = sinapsă inhibitoare.

Fibrele muscinoase, de asemenea, prin colaterale excită nucleii cerebeloşi, după care urcă în stratul granular, unde sinapsează cu *celulele granulare*. Celulele granulare transmit axonii săi subţiri în stratul molecular, unde se divid şi formează *fibrele paralele* prin care are loc excitarea dendritelor a circa 50 celule Purkinje. Pentru ca celula Purkinje să se excite este necesară stimularea simultană cu un mare număr de fibre muscinoase.

Echilibrul dintre excitare şi inhibarea nucleilor cerebeloşi. Semnalul eferent al celulelor Purkinje spre nucleii cerebeloşi, este totdeauna inhibitor. Dacă analizăm figura 160, se poate observa că stimularea directă a nucleilor cerebeloşi prin fibre căţărătoare sau muscinoase, determină excitarea lor, în timp ce aceleaşi semnale, care au ajuns la celulele Purkinje, determină inhibarea nucleilor cerebeloşi. În mod normal, între aceste două efecte există un echilibru continuu, încât, în situaţia unei stimulări moderate, ieşirea din nucleii cerebeloşi rămâne relativ constantă.

Pe de altă parte, în cazul execuţării actelor motorii rapide, cele două efecte asupra nucleilor cerebeloşi sunt astfel cronometrate, încât excitarea apare înaintea inhibiţiei. În felul acesta, din cerebel pleacă iniţial un semnal excitator, care determină în căile motorii un „feedback" în vederea modificării mişcării, după care pleacă din cerebel un semnal inhibitor. Acest semnal feedback negativ este foarte eficient în *tamponarea mişcărilor*. Cu alte cuvinte, când sistemul motor se excită, apare după o latenţă scurtă un semnal „feedback" negativ, care va opri mişcarea, fără a apare depăşirea, care reprezintă cauza obişnuită a oscilărilor.

Alte celule inhibitori din cortexul cerebelos. *Celulele cu coşuleţ* (basket cell) şi *celulele stelate* realizează inhibiţii laterale a celulelor Purkinje, ceea ce accentuează contrastul între zonele excitate şi cele inhibate. *Celulele Golgi* (nu sunt indicate pe figură), care sunt de asemenea excitate prin fibre paralele, inhibă celulele stratului granular.

Cerebelul intervine în controlul motor numai în asociație cu activitățile motorii, inițiate în alte părți ale sistemului nervos. Aceste activități pot apărea în măduva spinării, formația reticulară, ganglionii bazali sau în zonele scoarței cerebrale.

Rolul cerebelului în controlul echilibrului. Din punct de vedere filogenetic, cerebelul a apărut o dată cu dezvoltarea aparatului vestimular. Pierderea lobului floculonodular cerebelos produce mari perturbări ale echilibrului, care se observă în special în timpul executării mișcărilor rapide și mai puțin în perioada staționării. Aceasta sugerează că cerebelul are un foarte mare rol în echilibrarea contracțiilor mușchilor agoniști și antagoniști în timpul schimbărilor rapide a poziției corpului, dictate de aparatul vestibular. O mare problemă în controlul acestor mișcări, este timpul necesar transmiterii semnalelor de la receptorii chinestezici și ai simțului poziției din diverse zone corporale spre creier. Chiar și în cazul utilizării fibrelor cu cea mai mare viteză de conducere (100 m/s), pe care o folosește sistemul spinocerebelos, sosirea semnalelor de la picior la cerebel necesită 15—20 ms, timp în care un picior care se mișcă repede, se poate deplasa pe o distanță de 25 cm. Din această cauză, creierul nu are posibilitatea de a cunoaște în fiecare moment poziția exactă a diferitelor segmente ale corpului. Totuși, cerebelul are posibilitatea de a prevedea poziția ulterioară a segmentului de corp în mișcare. Aceasta este posibil deoarece în circuitul *feedback* al cerebelului există un sistem integrator, care detectează, pe baza semnalelor proprioceptive aferente, rapiditatea de mișcare a segmentelor de corp și de a calcula pe această bază timpul proiectat pentru mișcare. Aceasta permite cerebelului să inhibe mușchii agoniști și să excite mușchii antagoniști la momentul atingerii punctului vizat.

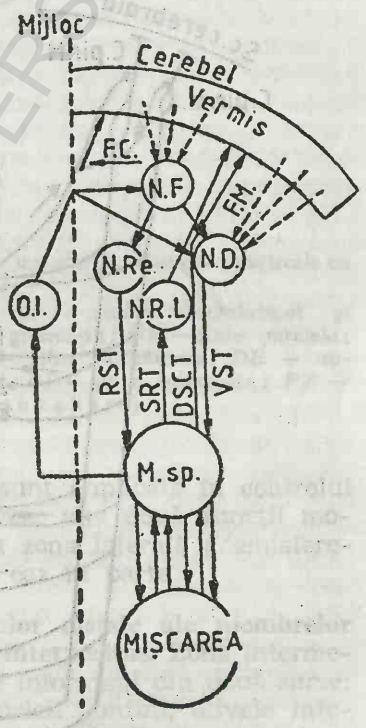


Fig. 161. Conexiunile cerebelului cu măduva spinării:
SRT — tractus spinoreticulat; *M. sp.* — măduva spinării; *OI* — olivele inferioare; *N. Re.* — nucleul reticulat; *NRL* — nucleul reticulat lateral; *ND* — nucleul Deiters; *NF* — nucleii fastigiali; *FC* — fibre cățărătoare; *FM* — fibre muscinoase; *RST* — tractus reticulo spinal; *DSCT* — tractus dorsal spinocerebelos; *VST* — tractus vestibulospinal.

De asemenea, cerebelul poate fi informat de aparatul vestibular, care este localizat la câțiva cm de lobii floculonodulari cerebeloși; transmiterea informației vestibulare se face foarte rapid (circa 1 ms).

Deci, în timpul controlului echilibrului, se presupune că informațiile foarte rapide, care sosesc de la aparatul vestibular, permit cerebelului de a transmite instantaneu corecțiile necesare menținerii echilibrului, chiar în cazul mișcărilor foarte rapide. Semnalele feedback din zonele peri-

ferice ale corpului intervin în acest control pe baza posibilității cerebelului de a calcula și a prevedea poziția corpului după un anume timp de mișcare.

Semnalele care ajung în *vermis* pleacă în *nucleii fastiginali*, iar de aici ajung roi în *nucleul Deiters* sau în *nucleul reticulat*. Semnalele motorii de corecție sunt transmise măduvei spinării prin fasciculele vestibulospinale și reticulospinale (fig. 161).

Rolul cerebelului în controlul mișcărilor voluntae. Alături de circuitul feedback dintre periferia corpului și cerebel, există circuite feedback aproape independente dintre scoarța cerebrală motorie și cerebel (fig. 162, 163). Majoritatea semnalelor din cadrul acestor circuite pleacă din scoarța motorie și ariile corticale adiacente spre emisferele cerebeloase, de unde se reîntorc în scoarța cerebrală prin „releu" în nucleul interpositus sau dințat cerebelos, și nucleii talamici ventrolateral (VLT)

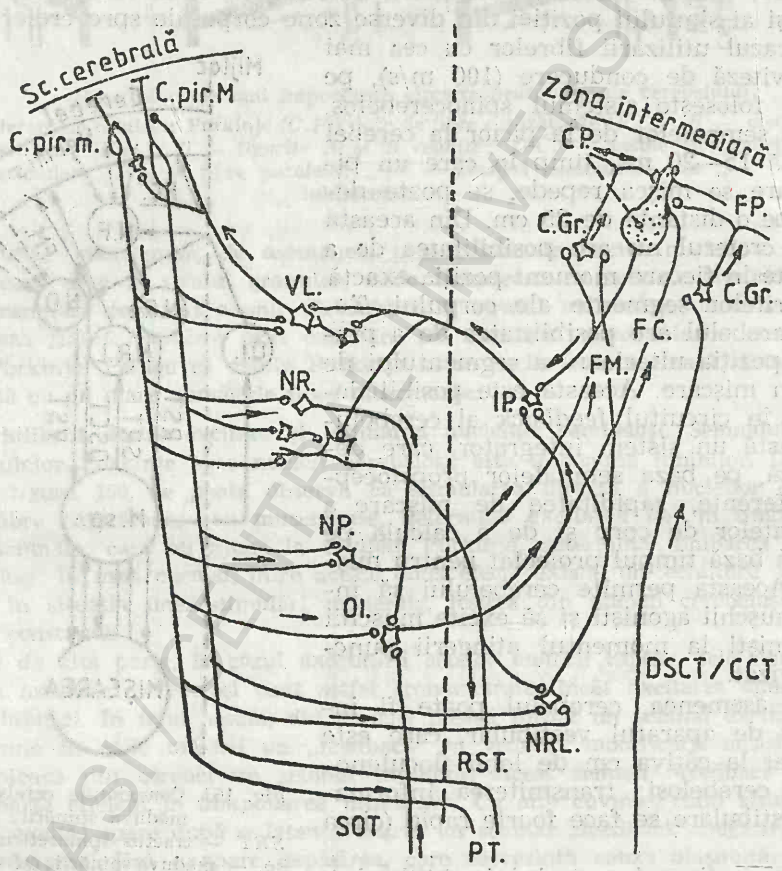


Fig. 162. Căile de legătură dintre ariile senzitivo-motorii corticale și zona intermediară cerebeloasă:

C. pir. m. — celule piramidale mici și mari (*C. pir. M*); *VL* — nucleu ventrolateral talamic; *NR* — nucleul roșu; *NP* — nucleu pontin; *OI* — oliva inferioară; *SOT* — spino-olivar tractus; *DSCT/CCT* — tractus spinocerebelos dorsal și tractus cervico-cerebelar; *IP* — n. interpositus; *FM* — fibre muscinoase; *FC* — fibre cățărătoare; *C. Gr.* — celule granulare; *CP* — celule Purkinje; *FP* — fibre paralele (după Eccles).

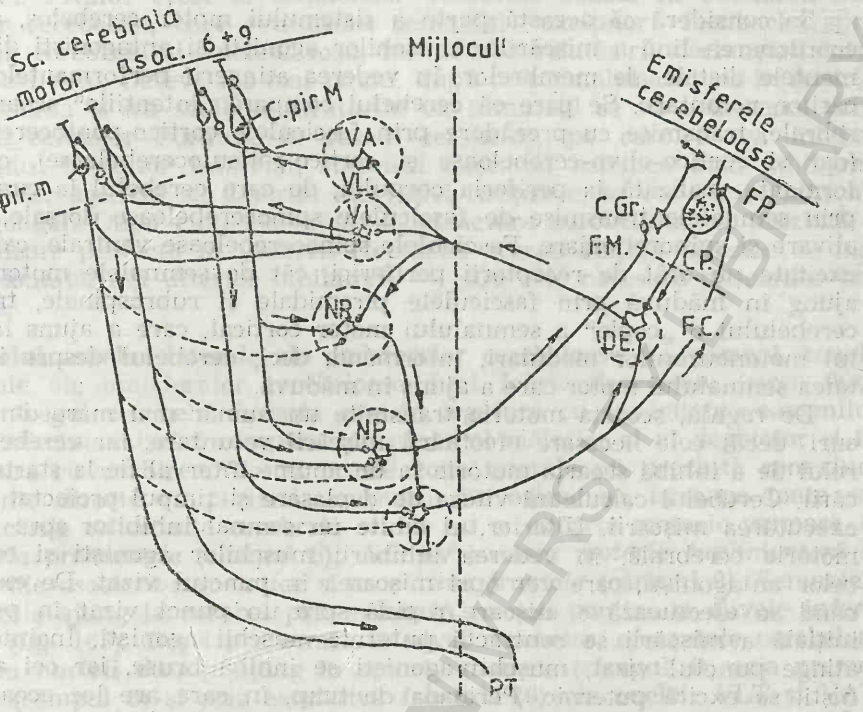


Fig. 163. Conexiunile corticocerebeloase care leagă ariile motorii și asociative corticale cu zonele corticale cerebeloase:

C. pir. m — celule piramidale mici și mari (*C. pir. NM.*); *VL* — nucleu ventrolateral și *VA* — nucleu ventroanterior talamic; *C. Gr.* — celula granulară; *FP* — fibre paralele; *CP* — celula Purkinje; *FM* — fibra muscinoasă; *FC* — fibra cățărătoare; *DE* — nucleul dințat; *NR* — nucleu roșu; *NP* — nucleu pontin; *OI* — olive inferioare; *PT* — tractus piramidal (după A l l e n și T s u k a h a r a).

și ventroanterior (VAT). Aceste circuite nu sunt implicate în controlul musculaturii axiale și a centurilor, ci deservesc alte două funcții motorii în care intervine zona intermediară sau zona laterală a emisferelor cerebeloase. Vom discuta separat fiecare caz în parte.

Controlul feedback cerebelos al segmentelor distale ale membrelor prin zona cerebeloasă intermediară și nucleul interpositus. Zona intermediară a fiecărei emisfere cerebeloase, primește informații din două surse: *1)* din *scoarța motorie* printr-un releu în nucleii pontini, olivele inferioare sau nucleul reticulat lateral și *2)* informații *feedback*, care ajung la periferia corpului prin fasciculele spinoolivare, spinocerebeloase și spinoreticulate (v. fig. 162).

După integrarea semnalului la nivelul cerebelului, sunt transmise semnale eferente îndeosebi spre scoarța cerebrală motorie, prin releu în nucleul interpositus și VLT. De asemenea, pleacă semnale directe din nucleul interpositus în porțiunea magnocelulară a nucleului roșu, care dă naștere la fasciculul rubrospinal. Acest fascicul inervează cu precădere motoneuronii medulari, care controlează mușchii segmentelor distale ale membrelor, în special mâna și degetele mâinii.

Se consideră că această parte a sistemului motor cerebelos, asigură coordonarea lină a mișcărilor mușchilor agoniști și antagoniști din segmentele distale ale membrelor, în vederea atingerii performanțelor mișcărilor voluntare. Se pare că cerebelul compară „intențiile" scoarței cerebrale, transmise cu precădere prin fasciculele cortico-pontocerebeloase (dar și cortico-olivo-cerebeloase și cortico-reticulocerebeloase), cu performanța realizată la periferia corpului, de care cerebelul ia cunoștință prin semnalele transmise de fasciculele spinocerebeloase dorsale, spino-olivare și spinoreticulare. Fasciculele spinocerebeloase ventrale, care sunt excitate nu atât de receptorii periferici, cât de semnalele motorii care ajung în măduvă prin fasciculele piramidale și rubrospinale, transmit cerebelului o „copie" a semnalului motor cortical, care a ajuns la nivelul motoneuronilor medulari, informând, deci, cerebelul despre intensitatea semnalului motor care a ajuns în măduvă.

De regulă, scoarța motorie transmite un număr mai mare de impulsuri decât cele necesare efectuării mișcării voluntare, iar cerebelul are rolul de a inhiba scoarța motorie la un anume interval de la startul mișcării. Cerebelul calculează viteza de deplasare și timpul proiectat pentru executarea mișcării. Ulterior, el emite un semnal inhibitor spre scoarța motorie cerebrală, în vederea inhibării mușchilor agoniști și excitării celor antagoniști, care vor opri mișcarea în punctul vizat. De exemplu, când se efectuează o mișcare rapidă spre un punct vizat în perioada inițială a mișcării se contractă puternic mușchii agoniști. Înainte de a atinge punctul vizat, mușchii agoniști se inhibă brusc, iar cei antagoniști, se excită puternic. Perioada de timp, în care are loc această inversare a excitării mușchilor, depinde de viteza de deplasare și de cunoștințele dobândite anterior cu privire la inerția sistemului. Deoarece aceste evenimente se desfășoară foarte rapid, se pare că excitarea mușchilor antagoniști de la sfârșitul mișcării, nu se realizează voluntar cu participarea scoarței cerebrale, ci automat și involuntar, în care cerebelul joacă un rol major.

Prin *feedback* cerebelos se realizează *amortizarea mișcărilor*. Pentru a explica importanța amortizării, trebuie să arătăm că aproape toate mișcările corpului, sunt pendulare. Când un braț este pus în mișcare într-o direcție, mișcarea are tendința de depășire, datorită inerției. Dacă la un subiect cerebelectomizat, apare depășirea mișcării, centrii controlului voluntar sesizează depășirea și inițiază o mișcare în direcție opusă. Dar și această mișcare se realizează cu depășire, din care cauză se impune o nouă corecție. Astfel brațul pendulează câteva cicluri, până atinge punctul vizat. Acest fenomen se numește *tremurătura intențională*. În prezența cerebelului mișcarea este oprită exact în punctul dorit printr-un semnal involuntar, evitând depășirile și tremurătura.

Rolul cerebelului în controlul mișcărilor balistice. Multe mișcări rapide ale corpului, cum sunt cele legate de mișcările degetelor în timpul dactilografierii, se produc atât de rapid, încât nu este timp de a primi informații feedback de la periferia corpului spre cerebel, sau de a transmite semnalul feedback cerebelos scoarței cerebrale înainte de a înceta mișcarea. Aceste mișcări se numesc *mișcări balistice*, ceea ce sugerează că ele sunt planificate dinainte să fie puse în mișcare ca să se deplaseze pe o anumită distanță, după care să se oprească.

Se pare că cerebelul controlează aceste mișcări în felul următor: când scoarța motorie inițiază mișcările, ea transmite imediat semnale spre

cerebel. Primul efect al semnalelor cerebrale constă în excitarea nucleilor cerebeloși, care retransmit semnalul excitator feedback spre scoarța cerebrală și nucleul roșu, în vederea reîntăririi declanșării mișcării balistice. Câteva ms mai târziu, după ce semnalul a ajuns în scoarța cerebeloasă și va străbate straturile ei, semnalul se va reîntoarce prin axonii celulelor Purkinje la nucleii cerebeloși, pe care îi va inhiba; semnalul inhibitor întârziat, stopează mișcarea balistică prin inhibarea mușchilor agoniști și, datorită inervației reciproce, se vor excita mușchii antagoniști. După cum s-a arătat la structura cerebelului, el prezintă o organizare perfectă în vederea efectuării acestei funcții bifazice — inițial excitatorii și ulterior inhibitorii — care este necesară mișcărilor balistice.

Rolul zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase. La oameni, zonele laterale ale emisferelor cerebeloase sunt foarte dezvoltate (circa 90% din întregul cerebel). Aceasta este în legătură cu capacitatea oamenilor de a efectua mișcări complexe cu ajutorul mâinilor și al degetelor și în legătură cu vorbirea. Totuși aceste zone laterale nu prezintă conexiuni aferente directe cu periferia corpului. De asemenea, aproape toate comunicările cu scoarța cerebrală se fac nu cu scoarța motorie primară, ci cu *aria premotorie* (câmpul 6), inclusiv cu *aria motorie suplimentară* și cu *ariile asociative somatice* și *asociative frontale* (câmpul 9). Semnalele corticale ajung la cerebel prin releu în nucleii pontini și olivele inferioare (fig. 163). După prelucrare la nivel cerebelos, eferențele cerebeloase din *nucleii dințați* ajung în scoarța motorie (câmpul 4), aria premotorie (câmpul 6) și aria asociativă frontală (9) via nucleii VLT și VAT, iar comenzile corticale ajung la efectori prin tractusurile piramidale (fig. 163).

Aceste zone cerebeloase au un dublu rol: *1)* „planificarea" mișcărilor succesive și *2)* „sincronizarea" lor.

Funcția de planificare. Planificarea mișcărilor succesive pare a fi legată de faptul că zonele laterale ale emisferelor cerebeloase comunică cu aria premotorie și ariile corticale senzitive, zone care prezintă conexiuni reciproce cu ganglionii bazali. Se pare că planul mișcărilor succesive este transmis din ariile corticale premotorii și ariile senzoriale corticale în zonele laterale cerebeloase, iar mișcarea semnalului în dublu sens, între scoarța cerebrală și cea cerebeloasă, este necesară pentru a asigura trecerea adecvată de la o mișcare la alta. În sprijinul atribuirii acestui rol vin observațiile experimentale, care au arătat că în timpul executării unei mișcări, neuronii din nucleii dințați descarcă modelul actului motor, care va urma. Deci, emisferele laterale par a fi implicate nu cu ceea ce se întâmplă la un moment dat, ci cu ceea ce se va întâmpla în timpul secvenței următoare. Deci, ele reprezintă o parte a structurilor, unde sunt localizate planurile mișcărilor (v. fig. 164).

Sincronizarea timpului de execuție. O altă funcție importantă a zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase constă în asigurarea timpului necesar executării mișcărilor. În absența lor, se pierde capacitatea subconștientă de a prevedea poziția segmentelor de corp după un anume timp. Fără această capacitate subiectul devine incapabil de a controla începutul mișcării următoare. Ca urmare, mișcarea ulterioară poate începe prea devreme sau prea târziu. Deci leziunile cerebeloase fac ca

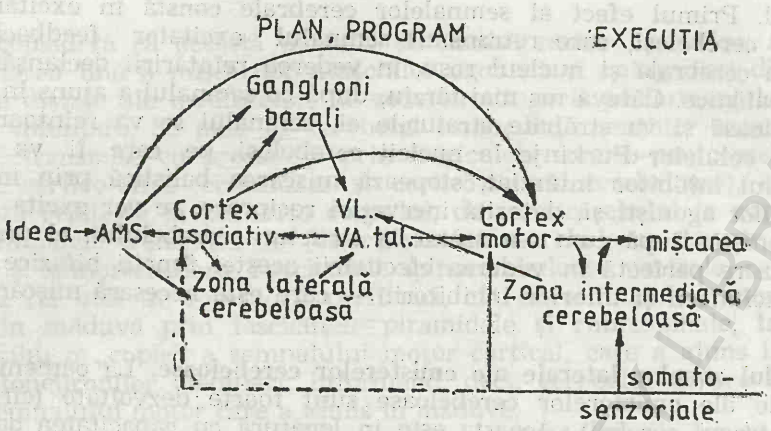


Fig. 164. Schema căilor implicate în controlul mișcărilor voluntare. *Vl* și $VA_{tal.}$ - nuclei ventroanterior și ventrolaterali talamici.

mișcările complexe, cum ar fi cele necesare scrisului, mersului sau vorbirii să devină complet necoordonate.

Sinteza mecanismelor nervoase implicate în controlul mișcărilor voluntare. Ideea mișcării apare, probabil, în centrii motivației și ariile asociative. Intenția mișcării își găsește exteriorizarea în modul de excitare a ariei motorii suplimentare (AMS), care proiectează în ariile asociative și în cortexul motor (v. fig. 164). Întregul ansamblu produce potențialul de a fi gata (readiness potentials). Între timp AMS și cortexul asociativ activează ganglionii bazali și zonele laterale cerebeloase, care vor contribui la *transformarea planului mișcării în programul mișcării.* Cortexul motor primar reprezintă ultima stație de conversie a planului mișcării în programul mișcării. În același timp, scoarța cerebrală motorie reprezintă începutul lanțului structurilor, responsabile de executarea mișcărilor. În figura 164 sunt reprezenetate și influențele feedback care pleacă din zonele corporale.

CAPITOLUL 16

ACTIVITATEA NERVOASĂ SUPERIOARĂ

16.1. SISTEMUL RETICULAT ACTIVATOR ASCENDENT

Stimularea electrică difuză a formației reticulate *(FR)* mezencefalice și pontine determină activarea imediată și puternică a scoarței cerebrale, iar la subiecții aflați în stare de somn determină trezirea lor imediată. Această arie formează *sistemul reticulat activator ascendent (SRAA)* (fig. 165).

Acum circa 40 de ani, când a fost descoperit SRAA, se credea că întregul sistem are o structură uniformă, fiind reprezentat printr-o rețea difuză de neuroni, care operează ca o singură unitate, asigurând activarea generalizată și uniformă a tuturor zonelor diencefalice și corticale. În prezent s-a stabilit că anumite zone din cadrul FR prezintă o organizare anatomică și căi discrete de proiecție, cauzând efecte diferite asupra diverselor zone cerebrale. Unele structuri din cadrul FR pot intensifica, uneori, anumite activități cerebrale, iar alteori pot determina inhibarea lor; de asemenea, pot utiliza mediatori chimici diferiți.

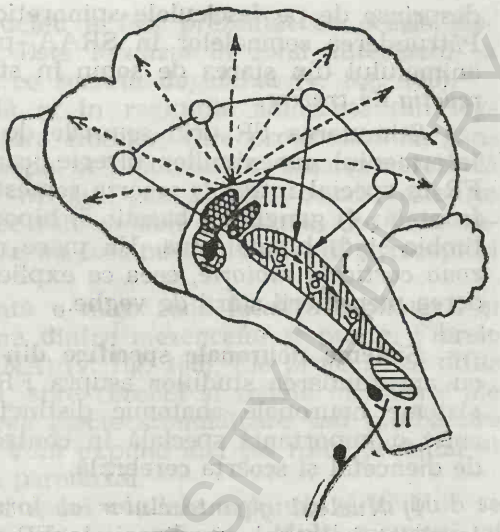


Fig. 165. Schema interrelației dintre *FR* și scoarța cerebrală:
I — zona reticulată acilitatorie; *II* — zona reticulată inhibitorie; *III* — nuclei talamici.

Două căi reticulo-corticale diferite. De la nivelul FR mezencefalice, semnalele sunt transmise scoarței cerebrale prin 2 căi diferite. O cale trece prin nucleii intralaminari ai liniei mediane și nucleii reticulari talamici, de unde proiectează aproape în toate zonele corticale și ganglionii bazali. Cea de a doua cale, probabil mai puțin importantă, ocolește talamusul, trecând prin subtalamus, hipotalamus și ariile adiacente.

Rolul porțiunii mezencefalice a SRAA. Pentru a înțelege rolul porțiunii mezencefalice a SRAA arătăm că: *1)* secțiunea trunchiului cerebral la nivelul zonei rostrale a mezencefalului produce inactivarea scoarței cerebrale, caracteristică stării de comă; *2)* secțiunea trunchiului cerebral, în zona mijlocie a punții, determină activarea continuă a scoarței cerebrale, ca și cum s-ar afla în stare de veghe continuă. Deci, FR mezencefalică și porțiunea rostrală a punții produce activarea intrinsecă a creierului, iar zonele trunchiului cerebral, situate caudal de porțiunea medio-pontină, determină inhibarea acestui sistem, producând somn.

Rolul porțiunii talamice a sistemului activator. Stimularea electrică a diferitelor arii din porțiunea talamică a sistemului activator poate activa specific anumite zone corticale. Aceasta diferă esențial de FR mezencefalică ce activează relativ uniform întinse zone cerebrale. Deci stimularea specifică a zonei talamice a sistemului activator, prin stimuli interni de natură nervoasă, poate constitui cauza activării mai intense a unor zone corticale.

Stimularea SRAA prin semnale nervoase. SRAA poate fi excitat sau inhibat. Activarea SRAA poate avea loc prin: *1)* stimuli senzoriali proveniți din orice parte a corpului și *2)* circuitul feedback dintre scoarța cerebrală și FR, în special porțiunea ei mezencefalică.

Unele semnale senzoriale, în special cele dureroase și proprioceptive, au efect stimulator mai intens comparativ cu altele. FR primește un număr enorm de *semnale directe* sau prin intermediul *colateralelor,*

desprinse de pe fasciculele spinoreticulare, spinotalamice și spinotectale. Pătrunderea semnalelor în SRAA, poate determina trecerea imediată a animalului din starea de somn în starea de veghe. Aceasta se numește *reacția de trezire*.

Stimularea FR prin semnale de origine corticală se realizează prin intermediul conexiunilor directe, care există între scoarța cerebrală și FR în special între: *1)* scoarța somestezică; *2)* scoarța motorie; *3)* scoarța frontală; *4)* ganglionii bazali; *5)* hipocamp și alte structuri ale sistemului limbic și *6)* hipotalamus. Un mare număr de fibre pleacă spre FR din *zona corticală motorie*, ceea ce explică parțial importanța mișcării în vederea menținerii stării de veghe.

Sisteme neuronale specifice din cadrul formației reticulate. O dată cu aprofundarea studiilor asupra FR, au fost descoperite în cadrul ei sisteme neuronale anatomic distincte. Patru din aceste structuri prezintă o importanță specială în controlul activităților specifice, efectuate de diencefal și scoarța cerebrală.

1) Nucleul gigantocelular al formației reticulate. Acest nucleu este localizat în zonele mediane ale FR mezencefalice și zona rostrală pontină. Este format din neuroni foarte mari, iar axonii lor se divid în două ramuri, din care una pleacă ascendent spre etajele superioare, iar cealaltă pleacă descendent, prin fasciculul reticulospinal, spre măduva spinării. Această structură reprezintă cea mai importantă zonă activatoare din cadrul SRAA (fig. 166).

Neuronii acestui nucleu secretă *acetilcolină*, care acționează, de regulă, ca un mediator excitator.

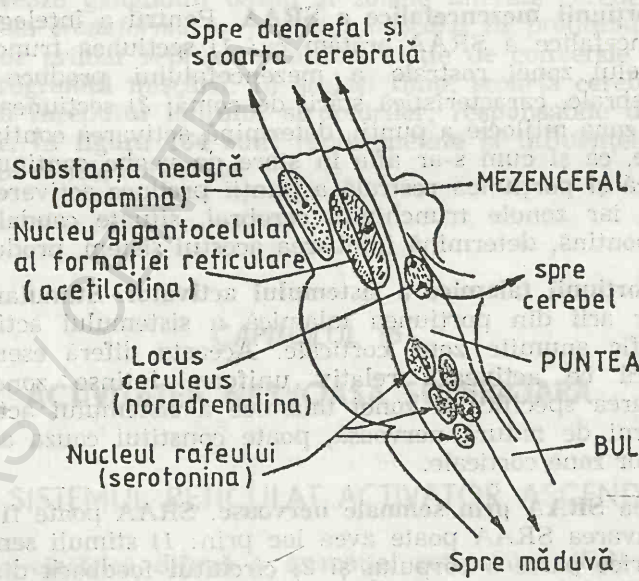


Fig. 166. Sisteme neuronale asociate cu *FR* ce trimite semnale de control spre diencefal, scoarța cerebrală și măduva spinării. Sunt indicați, prin haşurări diferite, mediatorii chimici (după Guyton).

2) Substanța neagră. Acest nucleu a fost prezentat cu ocazia discutării rolului ganglionilor bazali. Este localizat în zona anterioară a mezencefalului și conține neuroni ce secretă *dopamină* (v. fig. 166).

Neuronii depaminergici se află și în regiunile adiacente din tegmentul ventral mezencefalic. În afara fibrelor, care proiectează în ganglionii bazali, există fibre de proiecție în hipotalamus, scoarța cerebrală și sistemul limbic. Dopamina, la nivelul ganglionilor bazali, este un neurotransmițător inhibitor, ceea ce este valabil și pentru alte zone cerebrale, dar nu obligatoriu, deoarece au fost puși în evidență și receptori excitatori la dopamină.

3) Locus coeruleus. El reprezintă o mică zonă localizată bilateral și posterior față de locul de joncțiune dintre mezencefal și punte. Fibrele acestei arii secretă *noradrenalină* (NA) (v. fig. 166). Ele proiectează difuz spre diencefal și scoarța cerebrală, spre cerebel și zonele inferioare ale trunchiului cerebral. NA poate avea efecte stimulatoare sau inhibitoare în funcție de natura receptorilor. Vom expune mai jos rolul probabil al acestei zone în inducerea somnului paradoxal.

4) Nucleii rafeului. La mijlocul zonei caudale a punții și în bulb se află câțiva nuclei subțiri, numiți nucleii rafeului. Mulți neuroni ai acestui nucleu sunt *serotoninergici,* care proiectează spre diencefal, scoarța cerebrală și măduva spinării. Serotonina eliberată la nivelul diencefalului și a scoarței cerebrale joacă un important rol în producerea somnului natural.

Sistemul talamo-cortical difuz — rolul lui în atenție și căutarea sediului memoriei. Talamusul reprezintă ultimul releu pe traseul tuturor căilor ascendente specifice, cu excepția olfacției. Alături de *sistemul talamo-cortical specific* există un alt sistem talamo-cortical, numit *sistem talamo-cortical difuz.* Acesta este format din căile nervoase, discutate anterior, care proiectează din FR mezencefalică, prin releu talamic, în scoarța cerebrală. Semnalele acestor căi fac multiple relee, prin intermediul unor neuroni mici, difuzi, localizați cu precădere printre nucleii talamici specifici sau pe suprafața externă a talamusului. Mulți neuroni talamici nespecifici realizează multiple conexiuni cu nucleii talamici specifici și, de asemenea, proiectează fibre mici spre toate zonele corticale.

Mecanismul activării scoarței cerebrale prin sistemul talamic difuz. Modul în care acest sistem activează scoarța cerebrală, este complet diferit de modul de activare prin sistemul senzorial specific, și anume:

1) Stimularea unui nucleu talamic specific, cum ar fi complexul ventrobazal talamic, care proiectează specific în scoarța somestezică, activează scoarța cerebrală după o latență de 1—2 ms, în timp ce prin stimularea sistemului talamic difuz latența este de cel puțin 25 ms.

2) Activarea scoarței cerebrale prin nucleii specifici dispare în câteva ms de la terminarea stimulării, în timp ce activarea prin sistemul difuz, continuă sub forma unei postdescărcări, care poate dura uneori și 30 s.

3) Semnalele nucleilor specifici activează cu precădere stratul IV cortical, iar sistemul difuz activează în special straturile I și II. Deoarece această stimulare este prelungită, iar straturile I și II reprezintă zonele multor dendrite ale neuronilor din straturile corticale profunde, se presupune că prin acest mod de stimulare se creează o facilitare prelungită a neuronilor corticali. Când scoarța cerebrală devine facilitată în acest

mod, semnalele specifice, care ajung la nivelul scoarței cerebrale, pot fi prelucrate mai bine.

4) Stimularea scoarței cerebrale prin sistemul talamic difuz, facilitează o zonă corticală, ce se întinde pe câțiva cm^2, în timp ce stimularea prin sistemul talamic specific excită scoarța punctiform.

Deci, sistemul talamo-cortical difuz controlează gradul general (global) al activității cerebrale. Uneori el poate facilita activitatea numai a anumitor zone corticale. Colateralele desprinse de pe acest sistem controlează, de asemenea, gradul activității nucleilor talamici specifici, ganglionilor bazali, hipotalamusului etc.

Mecanismul posibil al atenției și căutării locului de depozitare a memoriei. Până în prezent nu se cunosc în detaliu procesele cerebrale care stau la baza dirijării atenției spre o anumită activitate mintală. Deoarece scoarța cerebrală reprezintă zona creierului, care este implicată în cel mai mare grad în perceperea conștientă a mediului înconjurător, rezolvarea mecanismului atenției trebuie să țină seama în primul rând de modul de activare al scoarței cerebrale. Deoarece sistemul talamo-cortical difuz are capacitatea de a excita mai mult anumite zone cerebrale, este posibil ca el să intervină în dirijarea atenției.

De asemenea, acest sistem s-ar putea să fie important în căutarea memoriei. S-a observat că anumite leziuni ale talamusului, determină *amnezie retrogradă,* adică incapacitatea de evocare a memoriei depozitate în creier.

16.2. ACTIVITATEA BIOELECTRICĂ CORTICALĂ

C a t o n (1875) și D a n i l e v s k i (1876) au fost primii care au descoperit că scoarța cerebrală generează electricitate. Studiind fenomenele electrice ale scoarței cerebrale se constată prezența unor oscilații de potențial, cu caracter permanent, care reprezintă **activitatea electrică spontană,** numită și *activitate de fond* sau *de repaus.* Ea a fost înregistrată prima dată la om de către B e r g e r (1929).

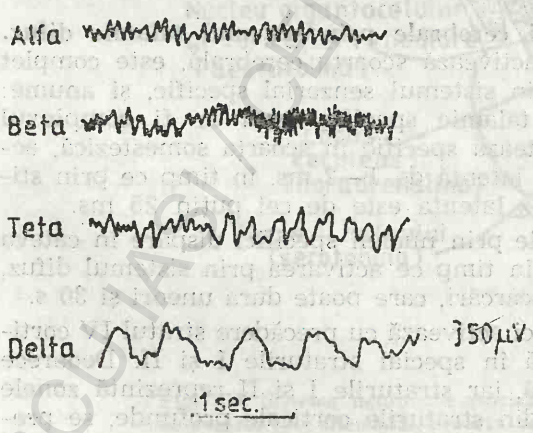


Fig. 167. Diferite tipuri de unde electroencefalografice normale.

Activitatea electrică corticală. Se înregistrează prin aplicarea electrozilor de derivare pe tegumentul capului, obținându-se ceea ce se numește *electroencefalogramă (EEG),* sau direct pe scoarță — *electrocorticogramă (ECoG).* Culegerea activității electrice direct de pe suprafața scoarței apare cu o amplitudine de circa 10 ori mai mare decât de pe suprafața tegumentului.

EEG se caracterizează prin următoarele b e n z i (unde, ritmuri) de frecvență: *alfa, beta, teta* și *delta* (fig. 167).

Undele alfa sunt oscilații cu frecvență de 8—13 c/s și amplitudine de circa 50 μV. Se găsesc pe EEG tuturor subiecților normali, aflați în stare de veghe dar în repaus muscular și senzorial și inactivitate psihică. Focarul principal este lobul occipital. În timpul somnului undele alfa dispar, iar în activitate psihică sau prin deschiderea ochilor, sunt înlocuite cu unde asincrone de frecvență mare, dar de voltaj scăzut.

Undele beta sunt mai rapide — 14—60c/s — și o amplitudine de până la 25 μV. Se înregistrează cel mai frecvent din regiunile frontale și parietale. Undele beta apar în activități intense ale SNC sau în tensiuni.

Undele teta au frecvența de 4—7 c/s, amplitudine de circa 100 μV și apar îndeosebi la copii în regiunea temporală și parietală, iar la adulți în timpul stresului emoțional (dezamăgire, frustrare).

Undele delta cuprind toate undele sub 3,5 c/s, uneori 1 c/2—3 s, și amplitudine mare (150 μV). Apar în timpul somnului profund, iar la copii și în afecțiuni organice ale creierului.

Importanța electroencefalografiei. În afara scopurilor experimentale, EEG se utilizează în primul rând pentru localizarea focarului de epilepsie. EEG poate fi folosită pentru localizarea tumorilor cerebrale sau a altor tipuri de leziuni, și pentru diagnosticarea unor tipuri de anomalii psihice.

În cazul tumorilor extinse, activitatea electrică dintr-un anumit teritoriu al scoarței cerebrale este blocată. Cel mai frecvent o anume tumoră cerebrală comprimă țesutul nervos înconjurător, determinând o excitare anormală a acestui țesut, care devine sincronizată și de amplitudine mare.

Folosirea EEG în diagnosticarea anomaliilor psihice, nu este prea satisfăcătoare, deoarece tipuri distincte de unde apar în cazuri rare. EEG poate fi folosită pentru stabilirea profunzimii anesteziei.

Dispariția activității electrice a creierului, determinată electroencefalografic, este considerată ca un criteriu hotărâtor al stabilirii morții. Acest criteriu a înlocuit criteriul bazat pe circulație, deoarece inima poate fi repusă în activitate chiar după o stopare de durată relativ lungă. Inoxigenarea inadecvată a creierului timp de 8—12 minute, reduce activitatea electrică a creierului la zero, acest proces fiind ireversibil.

16.2.1. POTENȚIALELE EVOCATE CORTICALE

Dacă se aplică un excitant pe oricare segment al sistemului aferent: receptor, nerv, calea de conducere sau centrul subcortical, putem colecta de pe emisferele cerebrale potențiale bioelectrice. Răspunsurile care apar în diferite zone corticale, au o configurație și perioadă latentă diferită. Răspunsurile corticale, care au cea mai scurtă perioadă latentă și amplitudine evidentă, se numesc *potențiale evocate primare*. Zonele corticale, la nivelul cărora se pot înregistra potențialele evocate primare, reprezintă segmentele centrale ale analizatorilor respectivi.

La diferite sisteme senzoriale, perioada latentă a potențialelor evocate primare diferă. Răspunsurile primare încep totdeauna cu faza pozitivă, după care urmează faza negativă. Mărimea fazei pozitive depinde, printre altele, de numărul sinapselor și de gradul narcozei.

Potențialele evocate secundare se caracterizează printr-o perioadă latentă mai mare, ele reprezentând potențiale transmise prin căi nespecifice, polisinaptice. Prezintă o variabilitate mai mare. Unele încep cu faza pozitivă, altele cu faza negativă. Pot fi culese atât din zona de proiecție primară, cât și din alte zone corticale.

În prezent se acordă o mare importanță răspunsurilor secundare, deoarece se consideră că apariția lor reflectă diferite etape de prelucrare a informației senzoriale. Cunoscând timpul apariției potențialului evocat secundar și zonele corticale unde apar, putem să formăm o imagine cu privire la zonele corticale și ordinea lor de intervenție în prelucraea informației senzoriale și elaborarea comenzilor.

16.3. SOMNUL

Somnul poate fi definit ca o *stare de inconștiență*, din care subiectul poate fi trezit prin stimuli senzoriali sau de altă natură. Posibilitatea de revenire imediată din această stare, reprezintă criteriul fundamental care diferențiază somnul de altă stare de pierdere a reactivității, cum ar fi coma, hipnoza, narcoza etc. Somnul fiziologic reprezintă un bioritm de origine endogenă, peste care se suprapun influențele factorilor exogeni, legați în special de alternanța zi—noapte. Somnul ocupă circa 1/3 din viața noastră.

16.3.1. TIPURI DIFERITE DE SOMN

În decursul unei nopți subiectul trece prin 2 tipuri diferite de somn, care alternează între ele. Aceste tipuri se numesc: *1) somn cu unde lente,* deoarece în acest tip de somn undele cerebrale sunt foarte rare; *2) somn REM* (REM de la „rapid eyes movements" = mișcări rapide ale ochilor), deoarece în acest tip de somn, cu toate că subiectul este adormit, ochii execută mișcări rapide.

Somnul cu unde lente. În decursul unei nopți, majoritatea somnului este de tipul somnului cu unde lente. Acesta este un somn profund, odihnitor, pe care subiectul îl trăiește în timpul primei ore de somn, după ce a stat multe ore în stare de veghe. El este acompaniat cu scăderea tonusului vaselor cutanate și a multor funcții vegetative. Presiunea sangvină scade cu 10—30%; de asemenea, rata respiratorie și metabolismul bazal sunt diminuate. El pare să fie legat de procese restaurative, în general anabolice.

Deși somnul cu unde lente este denumit, frecvent, *„somn fără vise"*, totuși, în acest tip de somn, se produc frecvent visele și chiar coșmaruri. Diferența dintre visele, produse în somnul cu unde lente și somnul REM, constă în aceea că visele din somnul cu unde lente, de regulă, nu sunt amintite. Deci, visele din timpul somnului cu unde lente nu sunt fixate sub formă de memorie.

În funcție de modificările electrice ale EEG și ale comportamentului, somnul cu unde lente se subîmparte în 4 stadii, asupra cărora nu insistăm.

Somnul REM *(paradoxal sau somn desincronizat).* În decursul unei nopți, apar, în medie, la fiecare 90 minute de somn perioade de somn REM, care durează 5—30 minute. Când subiectul este foarte obosit, durata fiecărei perioade de somn REM este foarte scurtă sau poate fi chiar absentă. Pe măsură ce subiectul devine tot mai odihnit, durata perioadei de somn REM se mărește.

Somnul REM prezintă câteva caracteristici importante:

1) de regulă, el este acompaniat de vise;

2) subiectul poate fi trezit din somn mai greu, iar dimineața trezirea se face, de regulă, în faza de somn REM;

3) tonusul muscular este foarte diminuat, ceea ce indică o inhibare puternică a proiecției reticulo-spinale prin neuronii locului coeruleus;

4) respirația și frecvența cardiacă devin neregulate, ceea ce caracterizează starea de vis.

5) cu toate că mușchii periferici sunt inhibați, au loc câteva mișcări musculare neregulate, printre care și mișcările rapide ale ochilor, de unde a provenit și denumirea de somn REM.

6) EEG arată un traseu desincronizat de unde beta, asemănător perioadei stării de veghe, de unde și numele de *somn desincronizat.* Numele de *somn paradoxal,* care se atribuie uneori acestui tip de somn, provine de la faptul că reprezintă un *paradox* că subiectul se află încă în stare de somn, cu toate că activitatea cerebrală este mare.

În concluzie, somnul REM este un tip de somn în care creierul este pe deplin activ. Totuși, activitatea cerebrală nu este canalizată adecvat, care să permită subiectului de a deveni conștient de ceea ce se întâmplă, cum are loc aceasta în perioada stării de veghe.

16.3.2. TEORIILE DE BAZĂ ALE SOMNULUI

Teoria activă a somnului. Se consideră că, în perioada stării de veghe, SRAA și alte zone cerebrale, se inactivează treptat, datorită oboselii, ceea ce ar cauza somnul. Aceasta a fost denumită *teoria somnului pasiv.* După cum s-a arătat mai înainte, secțiunea medio-pontină a trunchiului cerebral, induce o stare de veghe continuă. Aceasta sugerează existența unor centri situați sub nivelul secțiunii, care produc somn printr-un mecanism activ, inhibând alte zone cerebrale. Aceasta se numește *teoria somnului ca proces activ.*

Centrii nervoși, mediatorii și mecanismele care induc somn. Excitarea anumitor zone encefalice poate produce somn, care prezintă caracteristici foarte asemănătoare somnului natural. Redăm mai jos unele din aceste structuri.

1) Cea mai eficace zonă nervoasă, care produce un somn aproape natural, este reprezentată prin *nucleii rafeului* din porțiunea inferioară a punții și a bulbului. Fibrele acestor nuclei, proiectează difuz în FR, talamus și neocortex, hipotalamus și majoritatea zonelor sistemului limbic. De asemenea, proiectează descendent spre coarnele posterioare ale măduvei spinării, unde pot inhiba semnalele algice. Aceste fibre secretă *serotonină,* din care cauză se consideră că ea reprezintă cel mai important mediator implicat în producerea somnului.

2) Stimularea unor zone din *nucleul tractusului solitar* (NTS), care este un nucleu senzitiv bulbo-pontin al semnalelor transmise prin nervii IX și X, provoacă, de asemenea, somn. Totuși, după leziunea nucleilor rafeului, acest efect nu se produce, ceea ce sugerează că efectul NTS se exercită prin stimularea acestor nuclei.

3) Stimularea altor zone diencefalice și din porțiunea inferioară a trunchiului cerebral, poate facilita instalarea somnului. În cadrul acestor zone intră: *1)* porțiunea rostrală a hipotalamusului, îndeosebi *aria suprachiasmatică* și *2)* unele zone din *nucleii talamici nespecifici (intralaminari).*

Efectul lezării centrilor somnului. Leziunile discrete ale nucleilor rafeului median, provoacă un mare grad de veghe, ceea ce se întâmplă și în cazul leziunilor bilaterale ale zonei mediorostrale suprachiasmatice din hipotalamusul anterior. Într-adevăr, leziunile hipotalamusului anterior pot cauza o intensă stare de veghe, care poate produce moartea animalului prin epuizare.

Alți mediatori posibili implicați în apariția somnului. S-a constatat că lichidul cefalorahidian *(LCR)* și sângele animalelor, care au stat câteva zile în stare de veghe, conține o substanță (sau mai multe substanțe) care, injectată în sistemul ventricular al unui animal, provoacă instalarea somnului. Una din aceste substanțe este un *polipeptid* cu greutate moleculară sub 500. Când se injectează LCR ce conține această substanță în ventricul III al unui primitor, se instalează într-un interval de câteva minute un somn aproape natural.

O altă substanță cu efect similar este un *nonapeptid* izolat din sângele animalelor care dorm.

Un al treilea factor, diferit de celelalte două substanțe, a fost izolat din trunchiul cerebral al animalelor menținute câteva zile în stare de veghe. Deci, este posibil ca în timpul unei stări de veghe prelungită, să se acumuleze progresiv, în trunchiul cerebral, unele substanțe, care induc somn.

S-a constatat că unele peptide (muramil) stimulează activitatea macrofagilor, care eliberează interleukina-1, ce manifestă atât acțiune bactericidă cât și somniferă. Aceeași acțiune asupra macrofagilor, manifestă și serotonina. K a r n o v s k i consideră că ambii compuși manifestă acțiune somniferă, prin *activarea sistemului imunologic.* Dacă presupunerea este corectă, atunci putem înțelege de ce în bolile infecțioase durata somnului crește.

Cauzele posibile ale somnului REM. Cum se produce înlocuirea somnului cu unde lente, cu semn REM, nu este bine precizat. Totuși, s-a constatat că leziunile bilaterale ale *locus coeruleus* reduc somnul REM, iar dacă leziunea include și alte arii adiacente ale trunchiului cerebral, somnul REM poate să dispară complet. De aici s-a conchis că noradrenalina, eliberată prin stimularea zonei locus coeruleus, poate activa multe arii ale creierului. Noradrenalina intensifică activitatea multor zone cerebrale, care se produce în timpul somnului REM, dar semnalele excitatorii nu sunt canalizate adecvat, ca să provoace o stare de conștiență, caracteristică stării de veghe. NA inhibă sistemul reticulat descendent, ceea ce ar putea explica scăderea accentuată a tonusului muscular în faza somnului REM.

16.3.3. RITMUL SOMN-VEGHE

Probabil că ciclul somn—veghe este cauzat de un *oscilator intrinsec* („ceas biologic"), care oscilează între centrii somnului și ariile SRAA care produc starea de veghe. Ceasurile endogene au localizare hipotalamică, probabil suprachiasmatică ,dar un rol important în determinismul bioritmicității, revine glandei pineale. Se pare că ritmul diferitelor funcții este controlat de „ceasuri" diferite (H e f c o , R o t i n b e r g).

Există multe argumente de a considera că un rol important în controlul ritmului somn—veghe îl au semnalele feedback care se stabilesc între FR, scoarța cerebrală și receptorii periferici (fig. 168). Dovezi în sprijinul acestei concepții sunt furnizate de faptul că semnalele senzoriale, care acționează asupra SRAA, pot readuce o persoană adormită, la starea de veghe. De asemenea, stimularea scoarței cerebrale intensifică activitatea SRAA.

Un mecanism plauzibil care controlează bioritmul somn—veghe ar fi următorul: când centrii somnului nu sunt stimulați, sistemul RAA devine spontan activ. Activarea FR excită atât scoarța cerebrală, cât și SN periferic. Ca urmare a activării scoarței cerebrale și a SN periferic, din aceste zone pleacă semnale feedback care intensifică activitatea FR, urmată de excitarea mai puternică a scoarței cerebrale. În acest mod, o dată ce starea de veghe a început, ea are o tendință naturală de a se autoîntreține.

După o perioadă lungă de veghe, neuronii din cadrul sistemului feedback obosesc într-un grad oarecare, iar alți neuroni activează centrii somnului. Ca urmare, circuitele feedback dintre FR și scoarța cerebrală și dintre FR și periferie, vor diminua, iar efectele inhibitorii ale centrilor somnului și inhibiția prin unele substanțe chimice ce induc somn, se fac tot mai mult simțite, ceea ce va duce la tranziția rapidă de la starea de veghe la starea de somn.

Trecerea la starea de veghe poate fi explicată avându-se în vedere că după un număr de ore de somn neuronii excitatori din cadrul SRAA devin treptat tot mai excitabili, iar neuronii inhibitori devin mai puțin excitabili, ceea ce va cauza un nou ciclu de veghe. Această teorie poate explica trecerea rapidă de la starea de veghe la starea de somn, și invers. De asemenea, ea poate explica reacția de trezire, cauzată de factorii externi; insomnia în cazul în care mintea unei persoane este preocupată de un proces de gândire (feedbackul corticoreticulat); starea de veghe întreținută de activitatea musculară (feedback-ul dintre FR și periferia corpului) și multe alte situații care afectează starea de veghe și de somn a unui subiect.

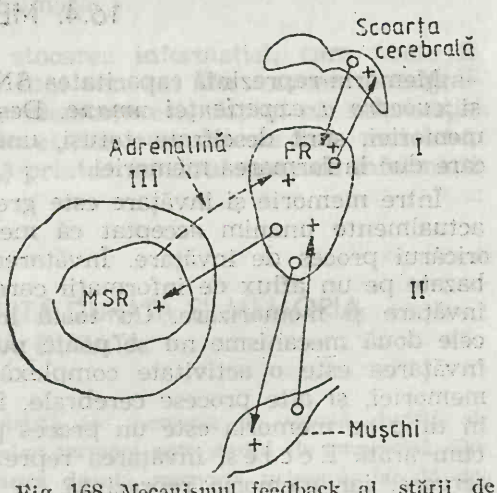


Fig. 168. Mecanismul feedback al stării de somn și veghe:
I — feedback-ul pozitiv dintre *FR* și scoarța cerebrală; *II* — feedback-ul dintre *FR* și actele motorii; *III* — feedback-ul dintre *FR* și medulosuprarenală (*MSR*).

16.3.4. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE SOMNULUI

Somnul are două efecte principale: primul se răsfrânge asupra neuronilor înșiși, iar al doilea se repercutează asupra altor structuri din organism. Desigur, efectele asupra neuronilor sunt cele mai importante, deoarece o persoană cu secționarea măduvei spinării la nivel cervical, nu manifestă efecte asupra corpului, care ar putea fi atribuite ciclului somn—veghe; cu alte cuvinte, lipsa somnului nu produce modificări profunde asupra organelor corporale sau asupra funcțiilor lor. Pe de altă parte, lipsa somnului, cu siguranță, afectează funcțiile SNC.

Starea de veghe prelungită se însoțește de o perturbare progresivă a proceselor de atenție și a manifestărilor comportamentale a subiectului respectiv. Din viața de toate zilele este cunoscut că, spre sfârșitul zilei, răspunsul organismului față de stimulii din mediu, devine tot mai greoi. În același timp se instalează o stare de iritabilitate sau chiar manifestări de tip psihotic, dacă perioada de veghe se prelungește mai mult timp. Din aceste exemple putem trage concluzia că somnul restabilește „echilibrul" între diferite părți ale SNC.

Asupra funcțiilor somatice somnul nu are decât efecte moderate, ele fiind rezultatul modificărilor în activitatea SN și se manifestă prin scăderea excitabilității. În timpul stării de veghe activitatea SN simpatic este exaltată, iar numărul semnalelor nervoase destinate musculaturii somatice, este crescut în vederea intensificării tonusului musculaturii somatice. Invers, în timpul somnului activitatea simpatică diminuează, iar activitatea parasimpatică, uneori, se intensifică. Ca urmare, presiunea arterială, frecvența cardiacă scad; vasele cutanate se dilată, activitatea tractusului gastrointestinal crește uneori, iar mușchii intră într-o stare relaxată. În același timp metabolismul bazal scade cu 10—30%.

16.4. MEMORIA

Memoria reprezintă capacitatea SN de *fixare, conservare, recunoaștere* și *evocare a experienței umane.* Deși nu se cunoaște în detaliu natura memoriei, sunt descifrate, totuși, unele procese psihologice și nervoase, care duc la formarea memoriei.

Între memorie și învățare este greu de stabilit o separație netă, fiind actualmente unanim acceptat că memoria este o trăsătură esențială a oricărui proces de învățare. Învățarea ca și memoria, sunt întotdeauna bazate pe un aflux de informații care vin în contact cu mecanismele de învățare și memorizare. Cu toată interdependența lor reciprocă, între cele două mecanisme nu se poate pune un semn de egalitate, deoarece învățarea este o activitate complexă, în care sunt implicate, în afara memoriei, și alte procese cerebrale, învățarea fiind un proces formativ în timp ce memoria este un proces prin excelență de cunoaștere. După cum arată E c c l e s, învățarea reprezintă, în esență, un proces de *conservare,* iar memoria reprezintă, în special, un proces de *evocare* din zonele de conservare.

Există diferite grade de memorie: unele durează de ordinul secundelor, iar altele durează ore, zile, luni sau ani. Este posibil ca toate aceste tipuri de memorie să fie cauzate de același mecanism, ajuns la

diverse grade de realizare. Totuși, nu este exclusă nici posibilitatea existenței mecanismelor diferite ale memoriei.

Majoritatea fiziologilor clasifică memoria în 2—4 tipuri diferite. În cele ce urmează, vom utiliza următoarea clasificare: *1) memoria senzorială; 2) memoria primară* și *3) memoria secundară.*

Memoria senzorială. Înseamnă capacitatea SN de a reține în ariile senzoriale semnale senzoriale pentru un interval de timp foarte scurt. În vederea analizei, aceste semnale persistă câteva sute de ms, după care sunt înlocuite, în mai puțin de o secundă, prin semnale senzoriale noi. Totuși, în decursul acestei scurte perioade de timp cât semnalele persistă, ele pot fi folosite în vederea prelucrării ulterioare; ele pot „baleia", prin care se extrag *trăsăturile importante.* Aceasta reprezintă etapa inițială a procesului memoriei.

Memoria primară. Este memoria faptelor, cuvintelor, numerelor, sau altor informați recente, engramate pentru scurt timp și uitate o dată cu apariția unor noi informații. Durata reținerii informației respective variază de la câteva secunde la câteva minute. Exemplu de memorie primară, poate servi capacitatea subiectului de a reține un număr de telefon, după ce l-a văzut într-o carte de telefoane, sau capacitatea de redare timp de s sau min., a unor scene vizuale, după ce privirea a fost îndreptată în altă parte.

Una din cele mai importante caracteristici ale memoriei primare este *disponibilitatea imediată* a informației depozitate, încât subiectul nu trebuie să caute locul unde se află memoria, cum se întâmplă în cazul memoriei secundare. O altă caracteristică a memoriei primare, constă în aceea că *informațiile noi,* care sosesc ulterior, *dizlocă pe cele anterioare.* De exemplu, după ce am privit un număr de telefon, dacă aruncăm privirea asupra altui număr, primul număr, de regulă, se uită. De asemenea, dacă privim o succesiune de scene rapide, ultima scenă, de regulă, rămâne mai proeminentă în memoria primară.

Memoria secundară. Reprezintă stocarea informației, care poate fi evocată (reamintită) după ore, zile, luni sau ani din momentul engramării ei. Caracteristic acestui tip de memorie este faptul că informația *se fixează în funcție de semnificația ei,* iar *evocarea* se face mai *lent,* după un timp de căutare (s sau min.) printre numărul mare de informații stocate.

16.4.1. MEMORIA DE SCURTĂ DURATĂ ȘI MEMORIA DE LUNGĂ DURATĂ

Deseori memoria *(M)* este subîmpărțită în memorie de scurtă durată și memorie de lungă durată. Folosirea acestor termeni este destul de imprecisă. De regulă, psihologii înțeleg prin M de scurtă durată memoria primară, iar M de lungă durată ar fi aceeași cu M secundară. Totuși, mulți fiziologi și clinicieni includ în memoria de scurtă durată și etapele timpurii ale M secundare, care durează câteva zile până la o săptămână sau mai mult, iar M de lungă durată ar cuprinde memoria care poate fi evocată după săptămâni, luni sau ani.

16.4.2. BAZELE FIZIOLOGICE ALE MEMORIEI

În ciuda succeselor înregistrate în domeniul neurofiziologiei, în prezent, nu putem explica satisfăcător una din cele mai importante funcții ale creierului, capacitatea de memorare. Prezentăm în cele ce urmează unele teorii, care caută să explice mecanismul memoriei.

Mecanismele posibile ale memoriei primare. Memoria primară necesită un mecanism nervos capabil să rețină un semnal informațional specific timp de câteva secunde sau minute. Ea durează cât timp un subiect continuă să se gândească la informația primită.

Mulți fiziologi au sugerat că semnalul senzorial, care ajunge la nivelul scoarței cerebrale, declanșează un *circuit reverberant*, care ar putea reprezenta baza memoriei primare. O dată cu obosirea circuitului reverberant, sau când semnalele noi interferă cu reverberația, memoria primară dispare. Teoria circuitelor reverberante pare atractivă, dar nu a putut fi dovedită experimental.

O altă explicație posibilă a memoriei primare se referă la *facilitarea sau inhibiția presinaptică*, care au loc la nivelul terminației presimpatice. Neurotransmițătorul secretat de butonul terminal induce deseori o facilitare sau inhibiție (în funcție de natura mediatorului secretat), care poate dura un timp de câteva secunde sau minute. Circuitele de acest tip ar putea reprezenta baza memoriei primare.

În sfârșit, un alt mecanism al memoriei primare se referă la *potențarea sinaptică*, care intensifică transmiterea sinaptică. S-a constatat că stimularea repetată a sinapselor din diverse zone ale SNC crește excitabilitatea lor timp de câteva secunde sau ore. Acest mecanism constituie potențare sinaptică, care poate fi atribuit acumulării excesive a ionilor de calciu în butonul terminal, care vor prelungi eliberarea neurotransmițătorului.

Mecanismul memoriei secundare. Memoria secundară nu depinde de funcționarea continuă a anumitor circuite electrice de la nivelul SN, deoarece ea persistă și după inactivarea totală a creierului. De exemplu, după inactivarea totală a creierului prin refrigerare, anestezie generală, hipoxie, memoria întipărită anterior acestor evenimente nu dispare după ce creierul își reia funcțiile. Deci, memoria secundară trebuie să fie cauzată de anumite modificări fizice sau chimice ale sinapselor. Prezentăm câteva teorii care caută să explice mecanismul memoriei secundare.

1) Modificările anatomice ale sinapselor. În urmă cu aproape un secol, R. Cajal a observat că la nivelul scoarței cerebrale numărul terminațiilor presinaptice, care se termină pe corpul sau dendritele neuronului postsinaptic, crește o dată cu vârsta. De asemenea, fiziologii au observat că inactivitatea unor zone corticale, determină subțierea zonei respective; de exemplu, subțierea zonei vizuale primare după pierderea vederii. Din contra, activitatea mai intensă a anumitor zone corticale, poate cauza îngroșarea excesivă a zonei respective. În sfârșit, unii anatomiști au observat electronomicroscopic modificări ale terminațiilor presinaptice, la sinapsele supuse unor activități intense, susținute.

Toate aceste observații au dus la presupunerea că fixarea memoriei rezultă ca urmare a modificărilor anatomice ale sinapselor: modificări ale numărului terminațiilor presinaptice, ale dimensiunilor lor sau dimensiunilor și conductibilității dendritelor (terminații postsinaptice).

Aceste modificări anatomice pot cauza modificări permanente sau semipermanente ale gradului de facilitare ale anumitor circuite nervoase, permițând trecerea semnalelor cu atât mai ușor, cu cât engrama memoriei este mai des folosită. Aceasta ar putea explica tendința memoriei de a deveni tot mai bine fixată, cu cât ea va fi mai des evocată, sau cu cât subiectul va repeta mai des experiența senzorială care a dus la formarea engramei memoriei respective.

2) Modificări fizice sau chimice ale terminației presinaptice sau ale membranei postsinaptice. Cercetările efectuate pe melcul *Aplysia* (K a n d e l și col.) au descoperit câteva mecanisme ale memoriei, care constau în modificări fizice sau chimice de la nivelul butonului terminal, sau ale întregului neuron presinaptic. Unul din aceste mecanisme funcționează conform celor redate în figura 169: în această figură există 2 terminații presinaptice, din care una provine de la un neuron senzitiv primar, numită *terminație senzitivă,* care „sinapsează" cu un neuron secundar ce urmează a fi excitat. O altă terminație presinaptică, denumită *terminație facilitatorie,* este localizată pe suprafața terminației senzitive. Când se excită separat terminația senzitivă, semnalele se transmit inițial foarte intens, după care diminuează treptat până când în cele din urmă se sting. Acest fenomen se numește *habituare* (obișnuință). El reprezintă un tip de memorie care determină ca circuitele neuronale să nu mai reacționeze la evenimente care se repetă, dar care sunt nesemnificative. Din contră, dacă concomitent cu stimularea terminației senzitive se stimulează cu stimuli nocivi și terminația facilitatorie, atunci transmiterea semnalelor în loc să slăbească în intensitate, se face tot mai ușor și persistă să rămână facilitată timp de ore, zile și, probabil, săptămâni, chiar și în lipsa stimulării ulterioare a terminației facilitatorii. Deci, stimulul nociv determină o facilitare a engramei memoriei, care durează ulterior zile sau săptămâni. Este foarte important faptul că, în vederea instalării habituării sau facilitării, este necesară repetarea doar a câtorva potențiale de acțiune; dacă habituarea s-a instalat, sinapsele pot redeveni foarte rapid facilitate prin aplicarea doar a câtorva stimuli nocivi.

La nivelul molecular, efectul habituării se explică prin închiderea treptată a canalelor de Ca^{2+} de la nivelul butonului terminal. Ca ur-

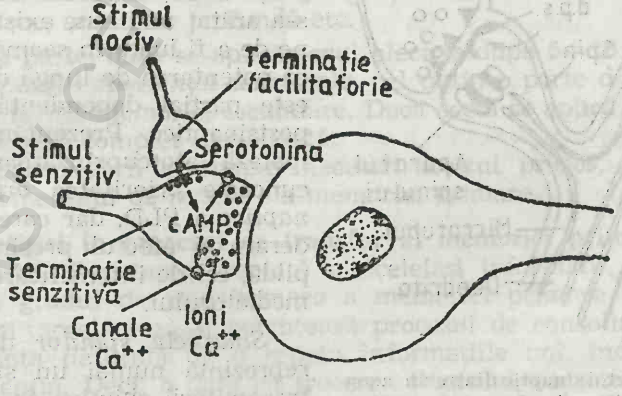


Fig. 169. Un sistem de memorie descoperit la melcul *Aplysia* (după G u y t o n).

mare, potențialul de acțiune care ajunge la nivelul terminației presinaptice, determină o difuzie mai redusă a ionului de Ca^{2+} în butonul terminal, ceea ce va diminua eliberarea mediatorului deoarece pătrunderea calciului reprezintă stimulul care determină eliberarea mediatorului.

În cazul facilitării, la nivel molecular au loc următoarele mecanisme: *1)* stimularea concomitentă a neuronului facilitator, determină eliberarea serotoninei din terminația facilitatorie (v. fig. 169); *2)* serotonina acționează asupra *receptorilor serotoninergici* din membrana terminației senzitive, activând *adenilatciclaza*. Aceasta va cataliza formarea AMP_c în terminația senzitivă; *3)* AMP_c activează o proteinkinază, care se pare că determină fosforilarea *canalelor de* K^+ din membrana terminației senzitive. Prin fosforilare se blochează conductanța canalelor de K^+. Acest blocaj poate persista zile sau chiar săptămâni; *4)* lipsa conductanței pentru K^+ prelungește durata potențialului de acțiune de la nivelul terminației presinaptice, deoarece efluxul K^+ din butonul terminal, reprezintă mecanismul normal al repolarizării; *5)* potențialul de acțiune prelungit, menține canalele de calciu activate un timp mai îndelungat, ceea ce permite intrarea unei mari cantități de Ca^{2+} în terminația senzitivă. Ionii de calciu intensifică eliberarea mediatorului chimic, facilitând intens transmiterea sinaptică. În acest mod, pe o cale foarte ocolită, efectul combinat al stimulării concomitente a neuronului facilitator și a neuronului senzitiv produce la nivelul terminației senzitive o modificare de durată, care generează o engramă a memoriei de lungă durată.

La mamifere, în zona hipocampului, potențarea de lungă durată care, morfologic, se manifestă printr-o hipertrofiere a spinilor dendritelor cu 30—40%, se pare că este determinată și de modificări ale structurii postsinaptice, care se produc astfel: *1)* depolarizarea prin stimularea sinapsei, intensifică influxul de calciu în interiorul spinilor sinaptici activați; *2)* calciul activează calmodulina; *3)* complexul Ca^{2+} — calmodulina acționează ca mesager secund, intensificând proteinosinteza, care determină creșterea numărului de receptori de la nivelul densităților postsinaptice (fig. 170).

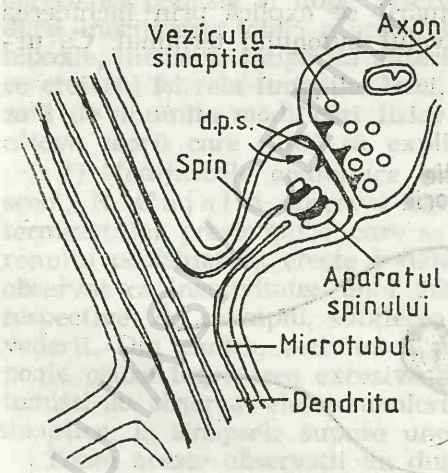


Fig. 170. Contactul sinaptic dintre un axon și un spin dendritic. Se observă densitățile postsinaptice (*d.p.s.*) (după G r a y).

Ipoteza atotcuprinzătoare a potențării de lungă durată. După cum s-a arătat mai sus, există date demne de a fi luate în seamă, care susțin că potențarea de lungă durată (PLD), este parțial dependentă de procese postsinaptice. Prezentăm mai jos o ipoteză atotcuprinzătoare, care recunoaște prioritatea *originii postsinaptice* a PLD, dar care ia în considerare și efectul presinaptic ca, de pildă, cel de intensificare a eliberării mediatorului.

Sinapsele spinilor dendritice nu reprezintă numai un simplu loc al transmiterii chimice, în sensul eliberării mediatorului chimic care, prin

combinarea cu receptorii membranei, generează PPSE. La acest nivel se exercită și *efecte trofice* încă incomplet lămurite. De exemplu, la nivelul postsinaptic are loc secreția unor polipeptide specifice *(retrofine)*, care sunt captate presinaptic și transportate retrograd la nivelul somei neuronului presinaptic, unde exercită efecte trofice necesare. Lipsa acestui transport, ca în urma secționării axonului, poate duce la moartea celulei. Un exemplu de retrofină, în cazul celulei ganglionare simpatice, este dat de *factorul de creștere a nervului* (Levi-Montalcini și col.), dar se cunosc și alte retrofine.

Desigur, peste fanta sinaptică are loc o scurgere enormă a informației. Se poate presupune că, în timpul PLD, o dată cu transformarea densităților postsinaptice, care generează un număr mai mare de receptori pentru mediatori (glutamatul în cazul hipocampului), pot apărea influențe suplimentare asupra terminației presinaptice, care vor mări posibilitatea eliberării mediatorului. În felul acesta, deși PLD ar putea inițial reprezenta un proces postsinaptic, ea ar putea fi și o consecință secundară a modificărilor presinaptice.

În concluzie, teoriile care explică memoria secundară pun accent pe modificările anatomice, fizice sau chimice care au loc la nivelul terminațiilor presinaptice, postsinaptice sau, probabil, la nivelul întregului neuron. Aceste modificări facilitează permanent transmiterea sinaptică. Dacă toate sinapsele dintr-un anume circuit sunt facilitate, acest circuit poate fi ulterior reexcitat prin diverse semnale, cauzând memoria. Întregul circuit facilitat se numește *engrama memoriei* sau *urma memoriei*.

16.4.3. CONSOLIDAREA MEMORIEI

Pentru ca memoria primară să fie convertită în memorie secundară, care să poată fi evocată după multe zile, ea trebuie să fie *„consolidată"*, adică sinapsele trebuie să devină permanent facilitate. Acest proces necesită 5—10 minute pentru o consolidare minimă și o oră sau mai mult pentru consolidarea maximă. De exemplu, dacă o experiență senzorială puternică este urmată la scurt timp (1 — câteva minute) de o convulsie a creierului indusă electric, experiența senzorială nu va putea fi amintită. La același rezultat se ajunge și în urma alterării dinamicii corticale prin șoc, anestezie profundă etc.

Pe de altă parte, dacă se aplică șocul electric după 5—10 minute din momentul acțiunii experienței senzoriale, cel puțin o parte dn informație se va fixa sub forma memoriei secundare. Dacă șocul se aplică după o oră, memoria va deveni complet consolidată.

Procesul consolidării și timpul necesar acestui proces, se pare, se datorează fenomenului de *repetare* a memoriei primare.

Rolul repetiției în procesul de transfer al memoriei primare în memorie secundară. Repetarea treptată a aceleiași informații, accelerează și potențează gradul de transformare a memoriei primare în memorie secundară, deci, accelerează și potențează procesul de consolidare. Creierul are tendința naturală de a repeta informațiile noi, îndeosebi cele care atrag atenția. Deci, o dată cu trecerea timpului, caracteristicile importante ale experienței senzoriale, devin treptat tot mai bine fixate sub formă de memorie secundară. Astfel ne putem explica de ce o persoană

reține mai bine o cantitate redusă de informație, care a fost bine aprofundată, comparativ cu o cantitate mare de informație studiată superficial.

Codificarea memoriei în timpul procesului de consolidare. Una din cele mai importante trăsături ale procesului consolidării constă în aceea că memoria care urmează să fie depozitată sub formă de memorie secundară este codificată inițial în diverse *clase de informații*. În timpul acestui proces sunt evocate informațiile similare din locurile lor de stocare, care vor fi folosite la prelucrarea informațiilor noi. Informațiile noi și vechi „sunt comparate" între ele, iar depozitarea (fixarea) informației se face prin aceste asemănări și diferențe și nu prin depozitarea informației sub formă neprelucrată. În acest mod noua memorie nu este depozitată în creier la întâmplare, ci sub forma unui *metacircuit*, care este în legătură directă cu alte memorii de același tip. Acest mod de depozitare va facilita găsirea locului unde este depozitată memoria, știut fiind că se reamintește mai ușor o informație relativ nouă, corelând-o cu informația mai veche și mai bine consolidată.

16.4.4. ROLUL UNOR ZONE CEREBRALE ÎN PROCESUL MEMORIEI

Rolul hipocampului în repetarea, codificarea și consolidarea memoriei — amnezia anterogradă indusă de leziunea hipocampului. Deseori, pentru tratarea epilepsiei se practică hipocampectomia. Această intervenție are slabe repercusiuni asupra informațiilor depozitate în creier anterior hipocampectomiei. În schimb, după extirpare, subiecții prezintă o capacitate foarte redusă de transferare a *tipurilor verbale și simbolice de memorie primară (memorie cognitică) în memorie secundară*. Cu alte cuvinte, ei nu au capacitatea de a efectua operațiile necesare depozitării memoriei secundare, precum: extragerea informațiilor importante, codificarea lor, repetarea și consolidarea sub forma memoriei de lungă durată. Deci, acești subiecți sunt incapabili de a stabili noi engrame de memorii de lungă durată a acestor tipuri de informații (dobândirea deprinderilor motorii calificate este păstrată). Aceasta se numește *amnezie anterogradă*.

Leziunile altor zone din lobul temporal sunt, de asemenea, asociate frecvent cu reducerea capacității de a depozita noi memorii. Aceasta s-ar putea datora: *1)* conexiunilor posibile ale acestor zone temporale cu hipocampul, ceea ce face imposibilă consolidarea memoriei sau *2) ariei Wernicke*, care reprezintă locul major al operațiilor intelectuale și este localizată în lobul temporal; leziunile care afectează aria Wernicke pot diminua capacitatea de memorare, deoarece memoria care urmează a fi consolidată necesită a fi analizată în așa fel, încât să poată fi depozitată ca un metacircuit al altei memorii de același tip.

Amnezia retrogradă. Amnezia de acest tip înseamnă incapacitatea de a evoca memoria faptelor petrecute în trecut, deci din locul de depozitare sub formă de memorie de lungă durată, deși engrama memoriei este depozitată în creier. Când se produce amnezia retrogradă, sunt afectate mai intens engramele evenimentelor relativ recente, comparativ cu evenimentele petrecute mai demult (1—3 ani în urmă). Cauza acestei dife-

rențe constă, probabil, în faptul că memoria evenimentelor petrecute cu mult timp în urmă a fost repetată de multe ori, încât elementele acestei memorii au fost depozitate în vaste zone ale creierului.

La unii subiecți cu leziuni ale hipocampului, paralel cu amnezia anterogradă, are loc și un grad de amnezie retrogradă, ceea ce sugerează că aceste două tipuri de amnezii sunt cel puțin parțial legate între ele. Totuși, leziunile unor zone talamice pot cauza numai amnezii retrograde specifice, fără a fi însoțite de amnezie anterogradă. Aceasta s-ar putea explica, probabil, prin aceea că talamusul joacă un important rol în depistarea locului unde se află depozitată engrama memoriei, după care ea să poată fi „citită". Cu alte cuvinte, procesul memoriei presupune nu numai conservarea memoriei (care nu are loc la nivelul hipocampului, ci în vaste zone corticale), ci și capacitatea de a fi căutată și găsită ulterior, în vederea evocării ei.

Cum vom arăta ulterior, subiecții cu leziuni ale lobului temporal sau ale hipocampului nu prezintă, de regulă, dificultăți în învățarea unor deprinderi, care nu implică tipul verbal sau simbolic de inteligență. De pildă, ei pot învăța foarte bine activitățile motorii care se cer în tâmplărie sau alte deprinderi îndemânatice.

16.4.5. CĂILE NERVOASE IMPLICATE ÎN FORMAREA MEMORIEI COGNITIVE

După cum se observă din figura 171, *ariile asociative senzoriale* îndeplinesc un rol de bază în acest proces, fiind plasate pe căile aferente ale hipocampusului și cortexului frontal. În acest mod scoarța frontală primește din sistemul limbic o aferență „selecționată". Trebuie subliniat rolul dominant, care se acordă hipocampului, în cadrul a 2 circuite lim-

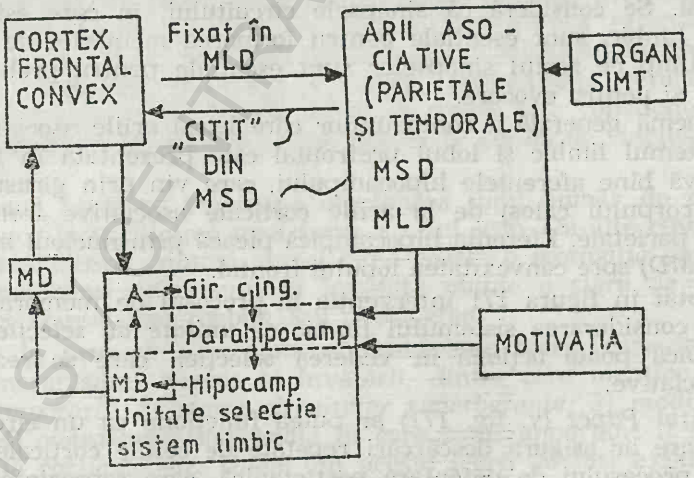


Fig. 171. Schema structurilor anatomice implicate în selecția informațiilor între memoriade scurtă durată (*MSD*) și memoria de lungă durată (*MLD*):
A — nucleul talamic anterior; *MB* — corp mamilar; *MD* — nucleul talamic mediodorsal (după H. Kornhuber).

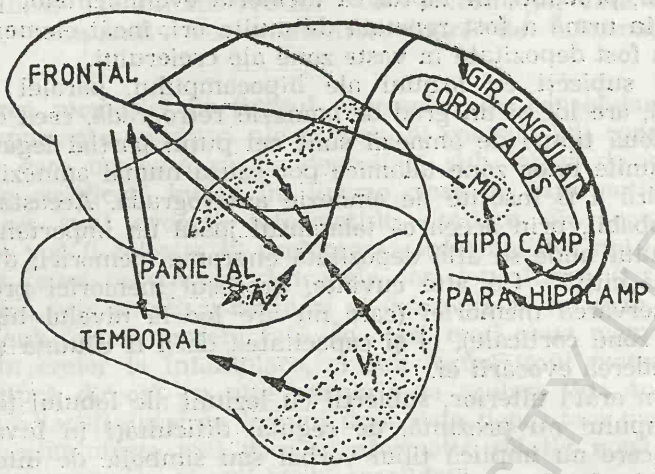


Fig. 172. Schema căilor creierului de maimuță implicate în „curgerea" informației din ariile senzitive primare „via" ariile asociative ale lobului temporal și parietal și din cortexul frontal spre sistemul limbic, iar de aici, prin nucleul mediodorsal talamic (*MD*) și cortexul frontal, spre ariile temporale și parietale, în vederea depozitării sub formă de memorie de lungă durată.
Ariile senzitive primare: *A* — auditivă; *S* — somestezică; *Vi* — vizuală (după K o r n h u b e r).

bice. Unul din aceste circuite este reprezentat de *bucla lui Papez:* hipocamp → fornix → corpii mamilari → fasciculul Vicq d'Azyr → nucleul anterior talamic → girusul cingulat → parahipocamp → hipocamp (v. fig. 171, 172). Cel de-al doilea circuit prezintă un interes special, deoarece el leagă zonele asociative parietale și temporale, prin hipocamp, de lobul prefrontal. Se consideră că sinapsele circuitului, în care este implicat sistemul limbic, sunt esențiale pentru formarea memoriei de lungă durată, în timp ce restul sinapselor sunt esențiale pentru prelucrarea informației și pentru evocare.

O schemă generală a conexiunilor care leagă ariile asociative senzoriale, sistemul limbic și lobul prefrontal este prezentată în figura 172. Se observă bine aferențele hipocampului, care vin prin girusul cingulat (girusul corpului calos) de la ariile corticale asociative frontale, temporale și parietale. Eferența hipocampică pleacă prin nucleul mediodorsal talamic *(MD)* spre convexitatea lobului frontal.

De notat în figura 171 intervenția în procesul de memorare a motivației și considerarea sistemului limbic ca *unitate de selecție.* Eferența hipocampică poate acționa în vederea selecției, care se realizează în ariile asociative.

Circuitul Papez (v. fig. 171) ar putea funcționa ca un circuit reverberant, care ar asigura descărcări repetate de celule corticale, necesare apariției procesului de potențare posttetanică, care reprezintă baza memoriei. Reluarea repetată a circuitului va servi la prelungirea duratei potențării posttetanice.

Evocarea memoriei ar putea fi explicată prin reluarea (reexcitarea) circuitului neocortical, care a fost consolidat prin învățare.

16.5. ÎNVĂȚAREA

Probabil că cea mai largă definiție a învățării este cea care afirmă că învățarea implică procesul în care organismul poate să facă în prezent ceea ce nu putea face în trecut, sau capacitatea de a dobândi o anumită cunoaștere (pricepere) sau îndemânare.

Învățarea, în înțelesul său cel mai complex, trebuie considerată ca o „funcție superioară" legată de activitatea *scoarței cerebrale*. S-a demonstrat elocvent că cel puțin unele regiuni corticale (lobii frontali, temporali) sunt esențiale pentru învățarea complexă și precisă, cortexul fiind sediul mecanismelor capabile să efectueze cele mai rapide și mai fine diferențieri ale stimulilor, precum și selecția adecvată a răspunsurilor — procese foarte importante în învățare.

În absența cortexului nu se poate realiza învățarea complexă, fină, subtilă și nuanțată, ci numai unele „învățări" simple, dar și acestea destul de rudimentar realizate. Cortexul cerebral este regiunea unde se realizează stocarea și compararea datelor atât de necesare procesului de învățare, care presupune în permanență o comparare a informațiilor recente cu cele anterior stocate, învățarea desfășurându-se numai în măsura în care informațiile noi nu se „potrivesc" cu cele stocate sau cu experiența anterioară.

Rolul cortexului în învățare este de necontestat, dar nu este mai puțin adevărat că pentru realizarea optimă a procesului sunt importante și alte regiuni ale sistemului nervos.

Importanța *sistemului limbic* în procesul învățării reiese din datele clinice și experimentale, care au arătat că, în leziuni ale unor structuri făcând parte din acest sistem (amigdala, hipocamp, sept), se afectează procesul de învățare.

Leziunile talamice produc aproape constant tulburări și în capacitatea de învățare. Desigur că leziunile talamice tulbură aferențele senzitivo-senzoriale, în afara căror nu se poate concepe învățarea. La fel, structurile nervoase cu proiecție difuză *(formațiunea reticulată, hipotalamusul* etc.) par să intervină în învățare, participând la pregătirea și elaborarea mesajelor ce ajung la cortex. Formațiunea reticulată joacă un rol important în menținerea stării de veghe și a conștienței — fundalul pe care se desfășoară toate procesele cerebrale, inclusiv învățarea.

Procesul învățării înseamnă efectuarea unui număr de răspunsuri, care să ducă la împlinirea unei ținte, a unui scop. Cu alte cuvinte, organismul învață ceva numai atunci când există o *motivație* pentru învățare, atunci când prin acțiunea învățată obține o stare de satisfacție, sau reduce starea dezagreabilă, sau neplăcerea.

Până în prezent s-au elaborat numeroase teorii, care încearcă să explice mecanismul nervos al învățării, dintre care menționăm: *1) legătura temporară; 2) teoria circuitelor reverberante; 3) modificările sinaptice; 4) conexiunile neuronale* în care rolul important îl dețin celulele stelate corticale etc. Unele din aceste teorii au fost expuse cu ocazia prezentării mecanismelor memoriei.

O formă a învățării o constituie elaborarea *reflexelor condiționate (RC)*. Bineînțeles, învățarea selecției și adaptativă nu poate fi redusă numai la formarea de legături temporare. Aici intervin și mecanisme

corectoare prin conexiunea inversă la diverse nivele, corectarea continuă a aferenţelor, controlul prin vedere, compararea cu informaţiile stocate sub formă de memorie etc.

Având în vedere contribuţia lui I. P. Pavlov în domeniul RC, ca metodă de studiu a activităţii nervoase superioare, vom prezenta, pe scurt, modul de interpretare al RC de către Pavlov, după care vom expune şi alte păreri din literatura de specialitate.

Reflexele condiţionate, care *sunt specifice fiecărui individ,* fiind dobândite în decursul vieţii, se pot elabora pe baza oricărui reflex necondiţionat *(RN),* care nu se opun realizării lui, respectându-se următoarele condiţii:

1. *Repetarea* asocierii în timp a 2 excitanţi: aşa numitul *excitant absolut* sau *necondiţionat (EN),* care determină RN dat şi un excitant indiferent, care va deveni *excitant condiţionat (EC).*

2. EC trebuie *să preceadă* acţiunea EN. În privinţa raportului de timp dintre EC şi EN pot fi utilizate mai multe moduri: *a)* EC să coincidă un timp cu EN; *b)* EN să fie aplicat imediat după terminarea acţiunii EC şi *c)* EN să fie aplicat după un scurt interval de la întreruperea EC (fig. 173).

3. Din punct de vedere fiziologic, EC trebuie să fie mult *mai slab* comparativ cu EN şi, pe cât posibil, mai „indiferent", în sensul de a nu determina reacţii fiziologice importante.

4. SNC trebuie să se afle într-o *stare fiziologică normală.*

5. Pe timpul elaborării RC, scoarţa cerebrală trebuie să fie eliberată de alte forme de activitate. Cu alte cuvinte, pe timpul elaborării RC, este necesar ca asupra animalului să nu acţioneze excitanţi străini, externi sau interni. Pentru a satisface această cerinţă, Pavlov ţinea animalele în camere silenţioase, iar experimentatorul stătea într-o cameră izolată, putând observa animalul printr-un geam ce permitea vederea într-o singură direcţie (fig. 174).

Să luăm ca exemplu modul de elaborare a reflexului condiţionat (RC) alimentar, folosind ca EC sunetul, EN — administrarea hranei, iar răspunsul RN sau RC, care se măsoară, cantitatea de salivă secretată de glanda parotidă, colectată prin fistula salivară. Respectând condiţiile elaborării RC enunţate mai sus, se constată că animalul salivează iniţial numai la administrarea hranei, iar după un număr de asocieri ale EC cu EN apare salivaţia după acţiunea numai a EC, fără ca acesta să fie întărit cu EN. Salivarea, în acest caz, este reflex-condiţionat.

Fiind un act reflex, să analizăm arcul reflexului condiţionat (fig. 175). Acest arc începe la nivelul receptorului căruia i se adresează EC, se continuă cu segmentul intermediar şi capătul central al acestui analizator, merge în continuare spre proiecţia corticală a centrului RN, de

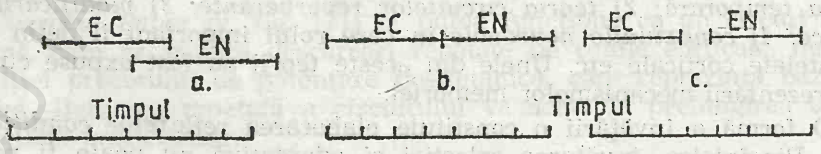


Fig. 173. Acţiunea în timp a celor 2 excitanţi folosiţi la elaborarea *RC.*

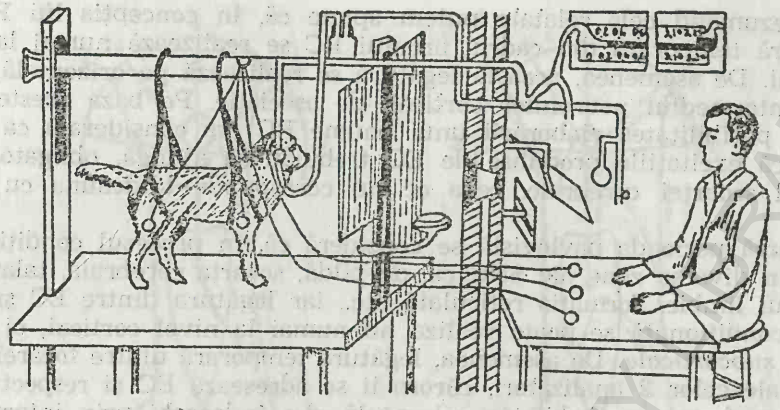


Fig. 174. Elaborarea reflexelor condiționate de apărare și salivare (după I. P. Pavlov).

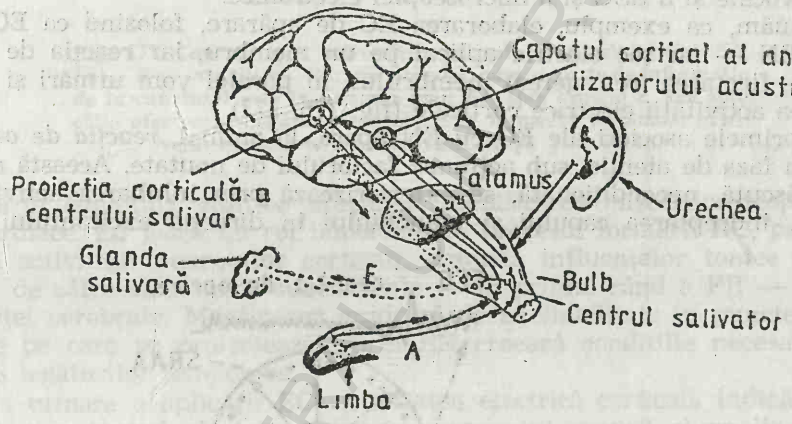


Fig. 175. Schema ormării arcului *RC*:
A — fibre aferente de la receptorii gustativi; *E* — fibre aferente secretoare. Săgeata de la nivelul scoarței indică legătura temporară.

unde se continuă până la nivelul centrului subcortical al RN (centrul salivator bulbar), iar de aici la efector (glanda parotidă). Deci, RC folosește căi performate, cu excepția legăturii noi care se formează între cele 2 focare corticale: acustic și salivator. Existența concomitentă, repetată, a celor 2 focare corticale de proiecție a EC și a EN face ca în cele din urmă între ele să se realizeze o legătură numită *legătura temporară,* care pleacă de la proiecția corticală a excitației condiționate spre proiecția corticală a EN și nu invers, datorită *dominanței centrilor* (Uhtomski). Centrul salivator cortical fiind dominant (animalul trebuie să fie flămând ca să se poată elabora RC), el va atrage alte focare corticale. Legătura realizată se numește temporară, deoarece ea persistă atâta timp cât EC are valoare biologică, de anunțare a sosirii EN. După neîntărirea repetată a EC cu EN, RC se stinge, instalându-se inhibiția de stingere.

Rezumând cele relatate putem spune că, în concepția lui Pavlov, legătură temporară din cadrul arcului RC se realizează numai la nivel cortical. De asemenea, această legătură se realizează pe orizontală, adică prin intermediul neuronilor corticali de asociație. Pe baza acestei concepții, posibilitatea elaborării unui anume RC era considerată ca o dovadă că excitațiile produhse de EC trebuiau să ajungă, obligatoriu, la nivelul scoarței cerebrale, ceea ce nu corespunde totdeauna cu realitatea.

După perioada pavlovistă se consideră că, în procesul condiționării, intervin diverse zone ale SNC ca, de pildă, scoarța cerebrală, talamusul, sistemul limbic, formația reticulată etc., iar legătura dintre EC și reacția necondiționată se poate realiza nu numai la nivel cortical, ci și *la nivele subcorticale*. De asemenea, legătura temporară dintre focarele corticale ale celor 2 analizatori, cărora li se adresează EC și respectiv EN, se poate forma, probabil, pe orizontală, dar îndeosebi prin intermediul structurilor subcorticale. La aceste concluzii s-a ajuns pe seama succeselor obținute în cunoașterea rolului formațiunilor reticulate FR, pe baza folosirii metodelor electrofiziologice de înregistrare a potențialelor corticale evocate și a EEG și a microscopiei electronice.

Să luăm, ca exemplu, elaborarea EC de apărare, folosind ca EC un sunet, EN — un șoc electric aplicat pe un membru, iar reacția de răspuns — flectarea (retragerea) membrului. În paralel vom urmări și modificarea activității electrice corticale (fig. 176, 177).

La primele asocieri ale EC cu EN apare, la animal, *reacția de orientare* sau faza de atenție, sub acțiunea factorului de noutate. Această reacție înnăscută, necondiționată, se exteriorizează prin inhibarea activității motorii, îndreptarea capului și trunchiului în direcția excitantului ne-

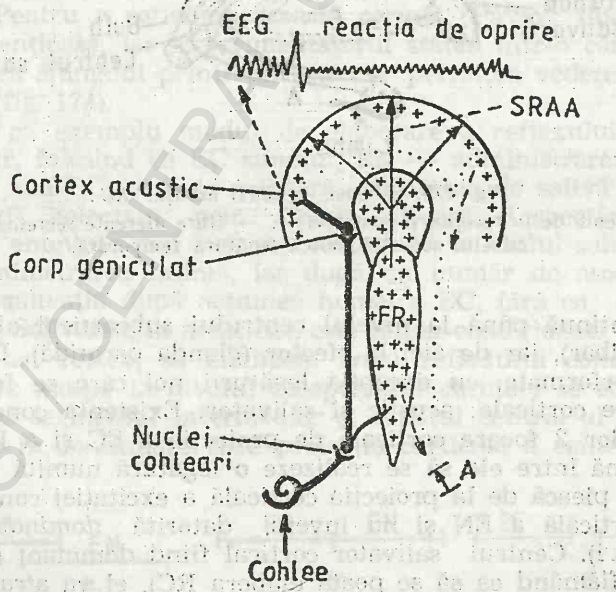
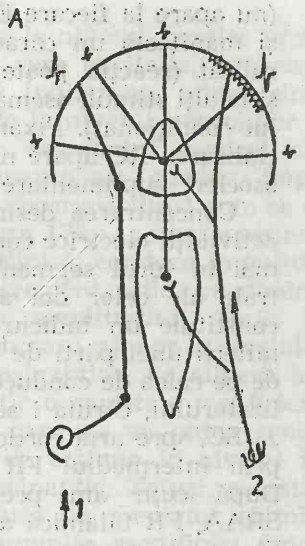


Fig. 176. Schema mecanismului posibil al atenției: *linia groasă* — căile acustice; *linia fină* — căile *SRAA*; *linia punctată* — sistemul cortical sau reticulat inhibitor al aferențelor senzoriale; *A* — excitațiile de la receptorii algici de la picior (*EN*) (după Jouvet).



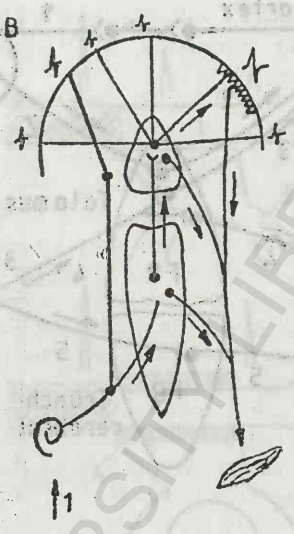


Fig. 177. Concentrarea activității corticale la nivelul ariei *EN* (*A*); *B* — stabilirea *RC*. Se observă cum o parte de informație de la canalul 1 este transferată prin *FR* spre canalul 2, sau spre căile efectoare. Legătura temporară se formează nu numai la nivelul cortical ci și subcortical (după J o u v e t).

prevăzut (sunetul), ciulirea urechilor, modificarea mișcărilor respiratorii și cardiace. Ea joacă un rol important în procesul formării RC, prin mărirea activității neuronilor corticali, datorită influențelor tonice exercitate de către structurile subcorticale — în primul rând a FR — asupra scoarței cerebrale. Menținerea gradului de excitabilitate în punctele corticale pe care se proiectează EC și EN creează condițiile necesare formării legăturilor temporare.

Ca urmare a aplicării EC, activitatea electrică corticală indică apariția unui potențial electric evocat în segmentul central al analizatorului acustic și o desincronizare generalizată a scoarței cerebrale (v. fig. 176). Fiind vorba de o desincronizare generalizată a scoarței cerebrale, aceasta constituie un indiciu al activării corticale sub acțiunea îndeosebi a FR mezencefalice care, după cum s-a prezentat la SRAA manifestă o astfel de proprietate.

În procesul elaborării RC, reacția de orientare atât de evidentă la începutul elaborării reflexului diminuează treptat, iar în momentul în care RC a fost elaborat, dispare complet.

Dacă se urmărește activitatea corticală în perioada elaborării RC (v. fig. 177), se constată că EC, care la începutul condiționării determina o desincronizare generalizată a scoarței cerebrale, determină acest efect numai în aria corticală a analizatorului EC și a EN. La un moment dat apare, sub acțiunea EC, un *potențial evocat condiționat* la nivelul ariei corticală a EN. Totodată se observă și flexia labei ca răspuns la acțiunea excitantului condiționat, ceea ce indică achiziția unei noi semnificații a EC, aceea de semnalizare a șocului dureros.

Apariția primelor răspunsuri condiționate la EC semnifică numai începutul etapei de formare a RC. În această etapă RC este încă instabil

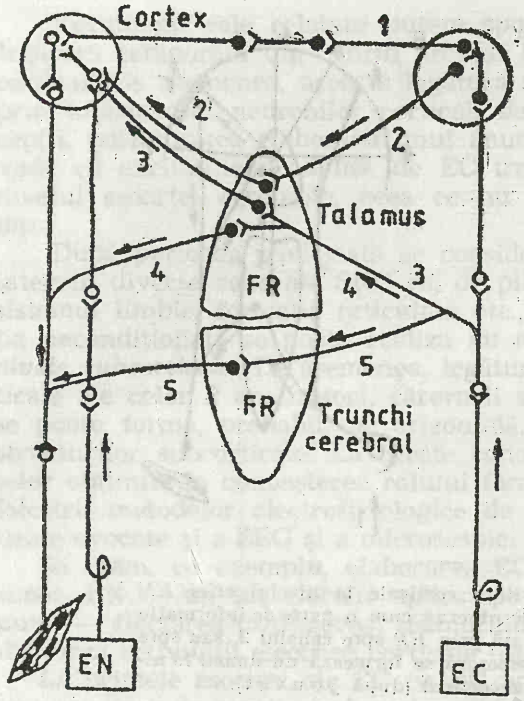


Fig. 178. Posibilităţi de formare a legăturii temporare. Explicaţia în text.

(nu apare la fiecare EC aplicat) şi manifestă un caracter generalizat (reacţia poate să apară şi la alţi stimuli asemănători celui condiţionat). Fixarea şi specializarea RC apare numai prin asocieri suplimentare.

Concentrarea desincronizării activităţii electrice corticale numai în jurul segmentelor centrale ale celor doi analizatori, constituie un indiciu al transmiterii unei părţi de informaţii de pe calea de conducere a analizatorului, căruia i se adresează EC, spre aria corticală a EN, prin intermediul FR talamice. După cum am prezentat la SRAA, FR talamică are posibilitatea de excitare mai localizată a anumitor zone corticale.

Datorită conexiunilor pe care le prezintă FR cu căile aferente, se poate explica formarea RC la animale decorticate. Lipsa scoarţei cerebrale face să dispară fineţea RC.

În concluzie, pe baza datelor din literatură, se poate afirma că trecerea impulsului de pe calea aferentă a EC pe calea eferentă a RC se poate realiza astfel (fig. 178): *1)* la nivel cortical între centrul EC şi capătul cortical al RN; *2)* de la proiecţia corticală a EC, spre talamus, iar de aici spre proiecţia corticală a RN; 3) prin colateralele desprinse de pe căile specifice de conducere a excitaţiei condiţionate care trec prin FR, iar de aici spre zona corticală a RN; *4)* impulsuri colaterale ce trec prin FR talamică şi de aici spre efectori sau *5)* care trec prin FR mezencefalică şi, în continuare, spre calea eferentă a RC.

16.5.1. MECANISMUL FIZIOLOGIC AL FORMĂRII LEGĂTURII TEMPORARE

În sensul cel mai larg al cuvântului, mecanismul formării memoriei este mecanismul formării legăturilor temporare. După părerea unor cercetători, noţiunile „urma memoriei", „engrama memoriei" şi „legătura temporară" ar fi sinonime. Când am tratat aspecte ale memoriei, am prezentat unele mecanisme posibile prin care se realizează memoria. În cele ce urmează vom prezenta o posibilitate de intervenţie a *celulelor gliale* în formarea legăturilor temporare.

După A. I. Roitbak procesul de formare a legăturilor temporare este legat de modificări morfologice de la nivelul SNC. Aceste modifi-

cări au loc la nivelul fibrelor presinaptice, prin care excitația, provocată de excitantul indiferent, atinge sinapsele inactive de la nivelul neuronilor intercalari din segmentul cortical al RN. Aceste sinapse nu conduc impulsuri nervoase, deoarece, după cum se observă în figura 179, *A*, fibra presinaptică, fiind amielinică, conduce impulsul nervos cu decrement, adică cu diminuarea treptată a amplitudinii, încât biocurentul slab, care ajunge la nivelul membranei presinaptice, va elibera în spațiul sinaptic o cantitate insuficientă de mediator, care nu va putea genera un potențial de acțiune la nivelul neuronului postsinaptic. Totuși, această cantitate redusă de mediator chimic, determină anumite modificări fizico-chimice („urmă chimică") atât la nivelul membranei presinaptice, cât și la nivelul mediului intercelular. Această urmă dispare, treptat, în decursul a câtorva minute.

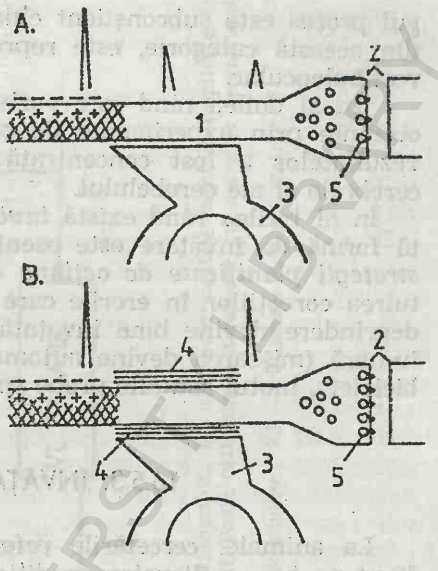


Fig. 179. Schema mecanismului de formare a legăturii temporare: *A* — sinapsă potențială; *B* — sinapsă actuală; *1* — porțiunea presinaptică; *2* — fanta sinaptică; *3* — oligodendrocitul; *4* — membrana mielinică; *5* — mediator. Prin semnul spin este indicată amplitudinea potențialului.

Mielinizarea fibrelor nervoase constituie o funcție a *oligodendrocitelor*, care înconjoară neuronii. Procesul de mielizare se termină într-un anume stadiu al dezvoltării ontogenetice. Totuși, capacitatea oligodendrocitelor de a forma mielina se păstrează și în SN matur, intensificându-se prin depolarizarea prelungită a oligodendrocitelor.

Prin asocierea repetată a EC cu EN, are loc depolarizarea membranei oligodendrocitului, care va coincide cu „urma chimică" din spațiul existent între nevroglie și terminația presinaptică nemielinizată. Acest fapt determină mielinizarea porțiunii presinaptice, ceea ce va duce la posibilitatea transmiterii curentului spre membrana presinaptică ce va elibera o cantitate de mediator suficientă spre a excita neuronul postsinaptic. În felul acesta sinapsele potențiale se transformă în „sinapse actuale", conducătoare de impulsuri, care vor permite EC de a provoca reacția. O dată cu mărirea straturilor de mielină, legătura devine tot mai perfecționată.

O dovadă în sprijinul acestei teorii o constituie faptul că, la animale, la care nevroglia nu este diferențiată în astro- și oligodendroglie, iar fibrele SNC nu sunt mielinizate (de exemplu, la mreană), nu se pot forma RC, ci numai reacții de tipul reflexelor de sumare, care sunt instabile.

16.5.2. ÎNVĂȚAREA ÎN CADRUL SISTEMULUI MOTOR

Învățarea în cadrul sistemului motor include 3 clase de fenomene diferite.

În primul rând, există *învățarea mișcărilor automate*, în care între-

gul proces este subconștient chiar de la început. Cel mai studiat reflex din această categorie, este reprezentat de învățarea reflexului corectiv vestibuloocular.

În al doilea rând este vorba de *învățarea deprinderilor la animale*, obținute prin experimente de condiționare operantă, în care evaluarea rezultatelor a fost concentrată pe răspunsurile nervoase ale scoarței cerebrale și ale cerebelului.

În al treilea rând există *învățarea deprinderilor la oameni*. În această formă de învățare este esențială concentrarea mintală asupra unei *strategii planificate de acțiune* urmată de *evaluarea* ulterioară și instituirea corecțiilor în erorile care apar prin încercările succesive. Când o deprindere devine bine învățată, ea poate fi efectuată fără atenție voluntară (mișcarea devine automată), ca, de pildă, mersul pe jos sau cu bicicleta, înotul sau alte probe sportive.

16.5.3. ÎNVĂȚAREA DEPRINDERILOR

La animale, cercetările referitoare la învățarea deprinderilor, s-au făcut pe baza reflexelor condiționate operante, în care maimuța trebuia să învețe să tragă de un mâner după aprinderea unui bec (excitant condiționat), în vederea obținerii unei recompense. În acest proces un rol major este îndeplinit de neocerebelul contralateral, care are rolul instruirii neocortexului motor.

La animale, toate procedeele de învățare a unor deprinderi manuale se bazează pe anumite intrări senzoriale (vizuale, auditive, somestezice), ceea ce determină activarea inițială a ariilor corticale senzitive primare, urmată de activarea ariilor asociative (fig. 180) și a ariei prefrontale, care intră în activitate în urma intervenției oricărui analizator. Din ariile asociative semnalele sunt proiectate în cortexul motor, dând naștere unui răspuns motor învățat neprelucrat, asemănător celui care se observă la animale cerebelectomizate. Pentru învățarea unor acte motorii îndemânatice, se pare că este necesară intervenția cerebelului. Semnalele ajung la cerebel prin „fibre cățărătoare" și muscinoase, prin conjuncția cărora pleacă din cerebel un răspuns învățat. Din nucleii cerebeloși dințat și interpositus semnalele ajung, via nucleul ventrolateral talamic, la scoarța motorie, de unde va pleca un răspuns motor „calificat" („îndemânatic"). Deci învățarea actelor motorii se realizează atât la nivelul scoarței cerebrale, cât și a cerebelului.

La om, în învățarea deprinderilor se pune accent pe actele planificate. Se poate presupune că *intenția* (v. fig. 180) activează inițial aria motorie suplimentară (AMS), urmată de excitarea altor arii neocorticale, în special a ariei premotorii, cu depozitul său de *programe motorii*. După aceasta urmează excitarea ariei motorii primare care, prin semnalele transmise prin tractul piramidal, evocă prima mișcare „naivă". Baza intențiilor ulterioare, inițiate de AMS, vor reprezenta semnalele feedback vizuale și somestezice.

Între timp se activează diverse arii corticale asociative, care proiectează în neocerebel prin fibre cățărătoare și muscinoase. Prin interacțiunea celulelor Purkinje cu celulele nucleilor cerebeloși apare un semnal care, pe calea nucleului VL talamic, ajunge în scoarța motorie cerebrală. În modul acesta, o dată cu progresarea învățării, neocortexul mo-

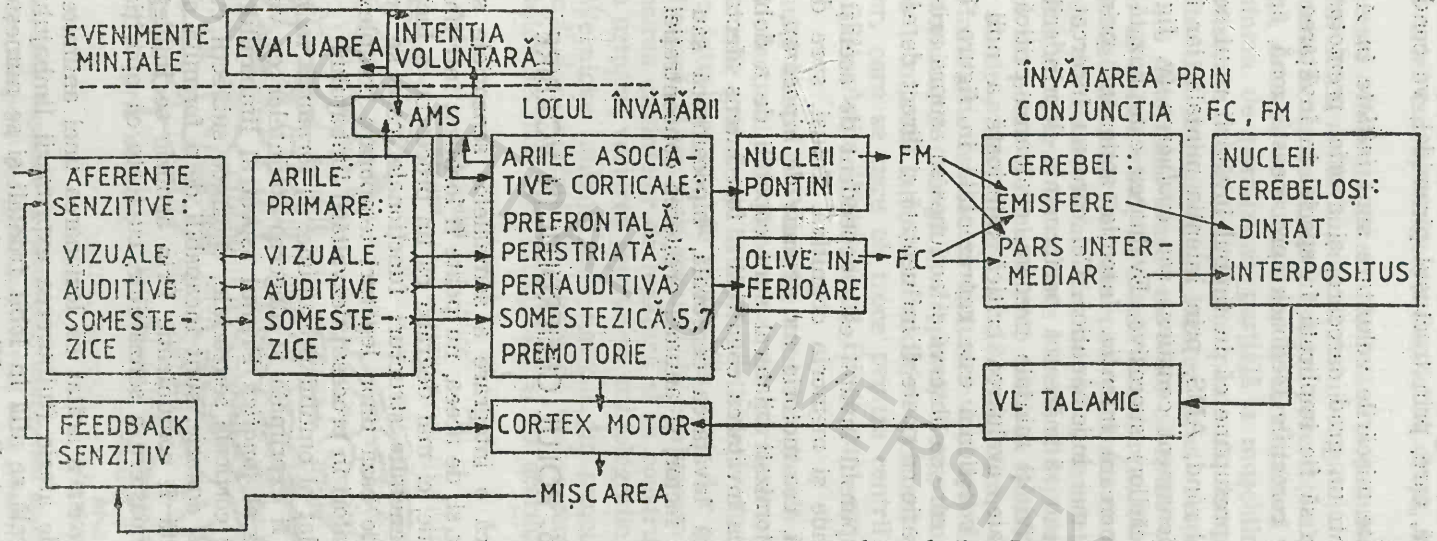


Fig. 180. Reprezentarea schematică a evenimentelor mintale și nervoase în învățarea deprinderilor. La om, evenimentele mintale implicate în învățare sunt indicate deasupra liniei întrerupte. Săgețile indică calea de bază a acțiunii. Toate căile sunt activatoare, cu excepția cerebelului, asupra nucleilor cerebeloși:

AMS — aria motorie suplimentară; *FC* și *FM* — fibre cățărătoare și muscinoase; *VL* — talamus ventrolateral.

tor va asimila aferențele modelate de cerebel, încorporând tot mai mult informația învățată, care, prin tractusul piramidal, va conduce mișcarea dorită.

Se pare că toate mișcările voluntare sunt *inițiate în AMS,* probabil cu participarea, într-un grad oarecare, și a *ariei premotorii.* Aria premotorie s-ar putea să fie implicată în special în învățarea noilor programe motorii, iar corecțiile feedback spre această zonă, ar fi îndeosebi cele vizuale.

Deci, se poate presupune că în timpul învățării unui act motor este activată, în primul rând, AMS, prin intenția mintală, iar în continuare acționează un raționament conștient sau *evaluarea* (v. fig. 180) antrenamentelor (încercărilor) succesive. Evaluarea este bazată pe intrările senzitive, care generează *intenția.* Intenția, acționând prin AMS, produce mișcarea tot mai îndemânatică. Cei care au încercat să învețe o nouă deprindere, sau să mărească performanța deprinderilor vechi, au trăit astfel de activități mintale precum, evaluarea critică, schimbarea mișcării intenționate, evaluarea critică ulterioară a noii mișcări etc. Această activitate conștientă este reprezentată în figura 180 deasupra liniei punctate, din care se observă și acțiunea sa asupra ariei motorii suplimentare (AMS) arie ce poate fi influențată și direct de aferențele senzoriale.

Probabil că răspunsul învățat este dependent de aceiași factori nervoși de care depinde și memoria cognitivă. Totuși, spre deosebire de învățarea cognitivă, cea motorie *nu depinde de hipocamp,* deoarece subiecții hipocampectomizați bilateral sunt capabili de a dobândi noi deprinderi, în timp ce învățarea cognitivă a fost intens afectată.

Se consideră că învățarea cerebrală, hipocampică sau cerebeloasă, depinde de același factor, și anume, creșterea concentrației de Ca^{2+} intradendritic.

16.6. ROLUL CREIERULUI ÎN VORBIRE

Limbajul implică o integrare a semnalelor senzoriale și elaborarea unui răspuns motor și, de aceea, nu poate fi localizat într-un centru conceput strict anatomic, ci mai degrabă ca un proces cu o localizare dinamică, raportat la anumite structuri funcționale, care se constituie în cortexul cerebral pe baza unor legături temporare complexe, elaborate între diferiți analizatori în procesul dezvoltării limbajului.

Limbajul articulat al omului presupune: *1) formarea în minte a unei idei* ce urmează a fi exprimată și alegerea cuvintelor ce vor fi folosite și *2)* actul ca atare al *fonației.* Primul aspect al limbajului rezultă din funcționarea ariilor corticale senzoriale, deoarece subiecții cu leziuni ale ariilor ce determină *agnozie,* sunt incapabili de a formula o idee inteligibilă, care să poată fi comunicată. Prin agnozie se înțelege pierderea capacității de recunoaștere a senzațiilor, cu toate că apariția senzațiilor este conservată.

În 1860, P. Broca a arătat că lezionarea unei anumite zone corticale este însoțită de afazie (tulburarea exprimarii limbajului „verbal"). Această zonă corticală se află în lobii frontali și se numește *aria anterioară a vorbirii* sau *aria Broca.* Ulterior, Broca a constatat că, în timp

ce lezionarea acestei arii din lobul frontal stâng duce la afazie, lezionarea similară a ariei corespunzătoare din lobul drept, nu afectează vorbirea.

Aria Broca este adiacentă cu aria facială a cortexului motor care controlează mușchii feței, ai limbii, maxilarului și gâtului (fig. 181). În cazul lezionării ariei Broca se observă leziuni severe și ale ariei faciale din emisfera stângă, ceea ce ar putea duce la concluzia că afectarea vorbirii a fost determinată de paralizarea parțială a mușchilor ce intervin în fonație. Inconsistența acestei explicații poate fi demonstrată prin următoarele fapte: în primul rând, lezarea ariei respective din emisfera dreaptă, nu determină afazie, cu toate că apare o paralizie a mușchilor feței. În al doilea rând, în afazia Broca mușchii care nu intervin în vorbire operează normal. De asemenea, pacienții cu afazie Broca vorbesc foarte greu, dar deseori cântă frumos și cu ușurință. În sfârșit, limbajul subiectului cu afazia Broca este afectat din punct de vedere gramatical, ceea ce nu poate fi explicat prin slăbirea mușchilor.

Alt tip de afazie a fost descris în 1874 de către C. Wernicke. Acest tip de afazie este asociat cu leziunea unei arii din lobul temporal din emisfera dominantă (stângă la dreptaci). Zona, denumită actual *aria Wernicke*, este localizată între aria auditivă primară și o zonă numită *girusul angular*, care se pare că trece printre centrii corticali acustici și optici (fig. 181). Ariile Wernicke și Broca sunt conectate prin *fasciculul arcuat*.

Leziunile ariei Broca și Wernicke sunt însoțite de afectarea vorbirii, dar caracterul afecțiunii, în fiecare caz în parte, este diferit. În afazia Broca vorbirea este greoaie și lentă, cu articulația sunetelor deteriorată. Răspunsul la o întrebare are, de regulă, un sens, dar construcția gramaticală este deficitară. Apar mari greutăți în conjugarea verbelor, în pronunție, la folosirea cuvintelor de legătură și în construcțiile gramaticale complicate. Ca urmare, vorbirea capătă un stil telegrafic.

În afazia Wernicke limbajul este normal din punct de vedere fonetic și gramatical, dar anormal din punct de vedere semantic. De regulă, legarea cuvintelor se face fără dificultate și cu acorduri, încât propozi-

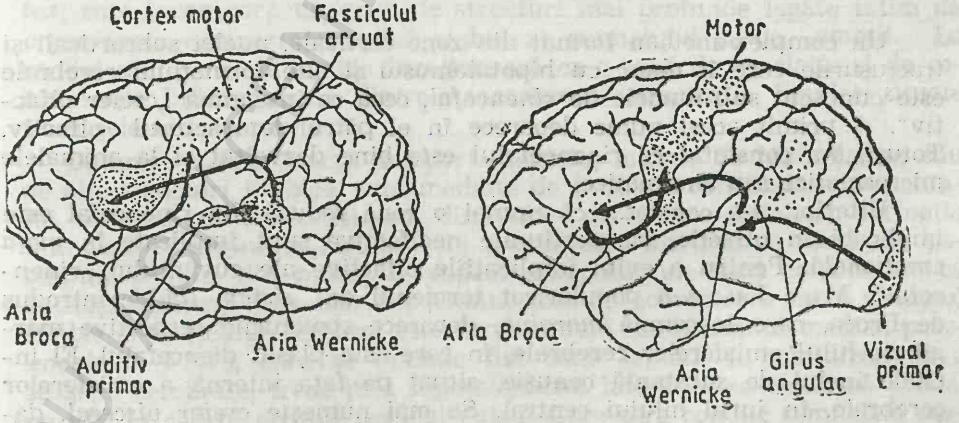


Fig. 181. Căile cerebrale implicate în perceperea unui cuvânt auzit, urmată de pronunția cuvântului respectiv (*stânga*) și perceperea unui cuvânt scris (văzut), urmată de pronunția cuvântului respectiv *(dreapta)* (după Geschwind).

țiile apar corect formulate. Totuși, cuvintele alese, de regulă, sunt neadecvate, iar atunci când s-au folosit cuvinte adecvate, expunerea idei urmărite se face într-un mod ocolit.

Pe baza analizei acestor defecte, Wernicke a emis un model al realizării limbajului la om. După acest model, organizarea de bază a vorbirii apare în aria Wernicke; ea este apoi transferată prin fasciculul arcuat în aria Broca, unde are loc evocarea programului detaliat și coordonat al fonației. Programul este transmis ariei faciale și laringeale adiacente din cortexul motor, care activează nervii motori ce inervează mușchii gurii, ai limbii, laringelui, aparatului respirator și al altor mușchi care intervin în vorbire.

Aria Wernicke nu numai că intervine în organizarea limbajului, dar joacă un important rol în înțelegerea cuvintelor. Când un cuvânt este auzit, semnalul sonor este recepționat inițial de aria auditivă primară, dar pentru a fi înțeles ca mesaj verbal, semnalul trebuie să ajungă în aria Wernicke adiacentă (v. fig. 181). În cazul limbajului scris, mesajul optic din aria vizuală primară este transmis în girusul angular, unde are loc un proces specific, care permite transformarea lui, în aria Wernicke, în forma acustică a cuvântului. Leziunile girusului angular determină, frecvent, agnozie vizuală în privința cuvântului scris.

Acest model explică multe simptome caracteristice afaziei. Lezionarea ariei Broca afectează fonația, fără a influența intens înțelegerea limbajului. În schimb, afectarea ariei Wernicke are repercursiuni asupra tuturor laturilor vorbirii.

CAPITOLUL 17

FUNCȚIILE CREIERULUI ÎN COMPORTAMENT. SISTEMUL LIMBIC ȘI ROLUL HIPOTALAMUSULUI

Un complex median format din zone corticale, nuclei subcorticali și tractusurile care îi unesc cu hipotalamusul și alte formațiuni cerebrale este cunoscut sub numele de *rinencefal,* ceea ce înseamnă „creier olfactiv". A primit acest nume deoarece în el pătrunde tractusul olfactiv. Totuși, s-a constatat că rinencefalul este bine dezvoltat și la animalele microsmatice sau anosmatice.

Ulterior, s-a constatat că numai o zonă redusă din rinencefal este implicată în olfacție, iar porțiunile neolfactive sunt implicate în *viața emoțională.* Pentru a evita implicațiile olfactive ale cuvântului „rinencefal", Mac Lean a popularizat termenul de *sistem limbic* introdus de Broca, care înseamnă *margine,* deoarece structurile respective mărginesc hilul emisferelor cerebrale, în care este plasat diencefalul. El include inelul de substanță cenușie, situat pe fața internă a emisferelor cerebrale, în jurul hilului central. Se mai numește *creier visceral,* datorită rolului jucat în coordonarea funcțiilor vegetative.

În figura 182 sunt redate, după Guyton, majoritatea structurilor importante ale sistemului limbic, plasând hipotalamusul ca pe un ele-

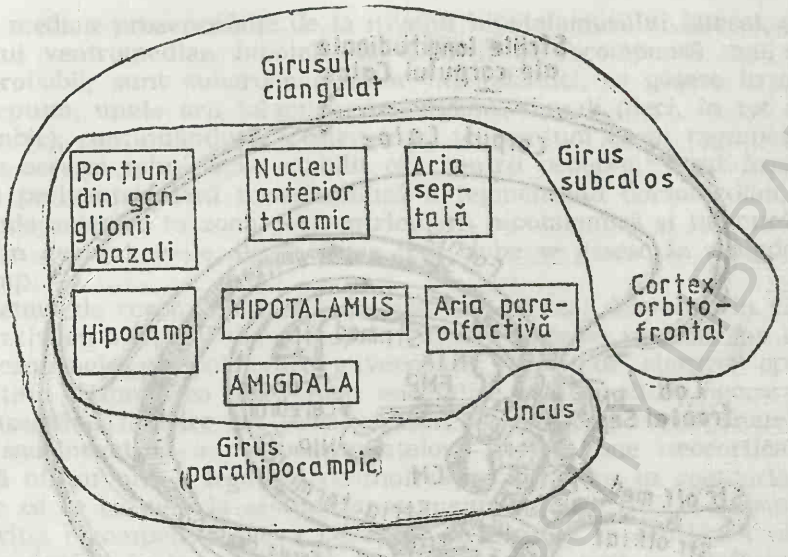


Fig. 182. Sistemul limbic (după Guyton).

ment central din cadrul acestui sistem. Majoritatea anatomiștilor consideră hipotalamusul ca un element independent de sistemul limbic, însă funcțional el reprezintă elementul central.

În jurul hipotalamusului se află alte structuri din cadrul sistemului precum septumul, aria paraolfactivă, epitalamusul, nucleii anteriori talamici, porțiuni din ganglionii bazali, hipocampul și amigdala.

Ariile subcorticale sunt înconjurate de *cortexul limbic*, care începe cu aria orbitofrontală de pe fața ventrală a lobilor frontali, girusul cingulat de deasupra corpului calos, care se continuă pe fața ventromediană a lobului temporal cu girusul parahipocampic și uncus.

Deci, pe fața mediană și ventrală a fiecărei emisfere cerebrale se află un inel de structuri nervoase, reprezentate în special de *paleocortex*, care înconjoară un grup de structuri mai profunde legate intim de *organizarea comportamentului* global al animalului și de *emoții*. La rândul său, cortexul limbic funcționează ca o zonă de asociație și de comunicație bidirecțională dintre neocortex și structurile limbice situate în etajele inferioare.

Deoarece multe funcții comportamentale, inițiate de hipotalamus sau de alte structuri limbice, sunt mediate de formația reticulată a trunchiului cerebral, putem considera, din punct de vedere fiziologic formația reticulată și regiunile înrudite ale trunchiului cerebral ca părți ale sistemului limbic; din punct de vedere anatomic, ele sunt considerate ca entități separate. Cea mai importantă cale de comunicare între sistemul limbic și trunchiul cerebral este reprezentată de fasciculul median prozencefalic *(FMP)*, care se extinde din zona septală și orbitofrontală a scoarței cerebrale, trece prin hipotalamusul lateral și se continuă caudal cu FR. În cadrul acestui fascicul există fibre care conduc semnalele nervoase bidirecțional. O altă cale de comunicare este reprezentată prin căi scurte dintre FR, talamus, hipotalamus și alte zone corticale (fig. 183).

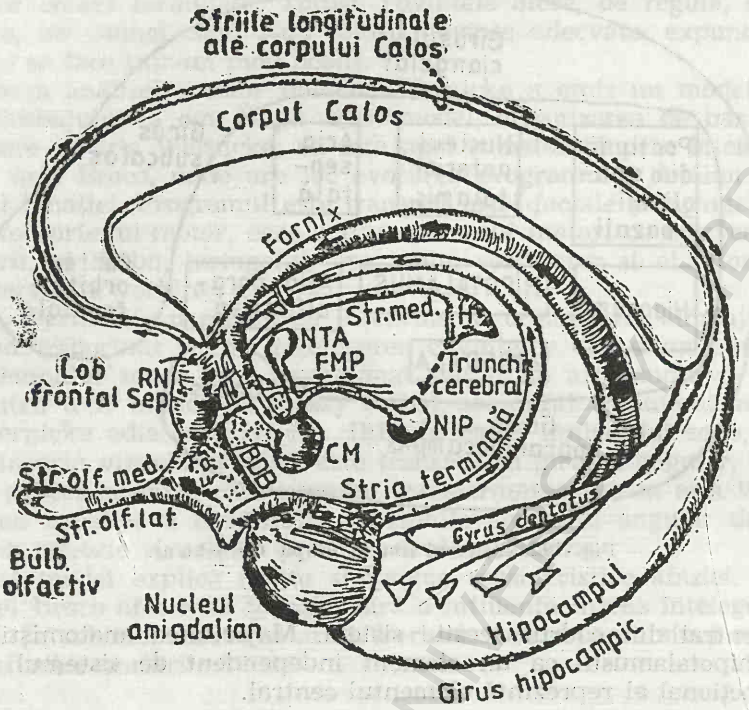


Fig. 183. Reprezentarea schematică a conexiunilor principalelor formațiuni subcorticale și conexiunile sistemului limbic:

NTA — n. talamic anterior; *BDB* — banda diagonală a lui Broca; *H* — habenula; *NIP* — n. interpeduncular; *Str. olf. lat.* — stria olfactivă laterală; *CM* — corp mamilar; *FMP* — fascicul median prozencefalic; *Str. olf. med.* — stria olfactivă mediană; *Bulb* — bulb olfactiv; *RNSep.* — regiunea septului; *Str. med.* — stria medulară; *TO* — tubercul olfactiv (după K r i e g).

Hipotalamusul, în afara rolului reglator al funcțiilor vegetative, îndeplinește, împreună cu unele structuri diencefalice și mezencefalice, importante funcții de comportament, cum sunt cele descrise mai jos.

17.1. PLĂCEREA ȘI SUFERINȚA. RECOMPENSA ȘI PEDEAPSA

Unele structuri hipotalamice și extrahipotalamice, care prezintă legături strânse cu hipotalamusul, determină natura afectivă a senzațiilor, adică dacă senzația este plăcută sau supărătoare. Aceste calități sunt denumite și cu termenul de *recompensă* și, respectiv, *pedeapsă*. Excitarea electrică a centrilor plăcerii calmează animalul, în timp ce stimularea centrilor pedepsei produce o supărare extremă, frică, reacție de scăpare și alte manifestări ale pedepsei.

Prin metoda autostimulării introdusă de O l d s, s-a stabilit că „centrii majori ai recompensei" sunt localizați îndeosebi de-a lungul fasci-

cului median prozencefalic de la nivelul hipotalamusului lateral, și ale nucleului ventromedian hipotalamic. Centrii de recompensă mai slabi, care, probabil, sunt subordonați celor hipotalamici, se găsesc în amigdală, septum, unele arii talamice și ganglionii bazali (deci, în tot sistemul limbic), continuându-se posterior în tegmentum bazal mezencefalic.

Prin aceeași tehnică s-a stabilit că „centrii pedepsei" sunt localizați în aria periventriculară mezencefalică a tegmentului dorsomedian, care se întinde anterior în zona periventriculară hipotalamică și talamică, urmând, în general, căile algice. Zone mai slabe se găsesc în amigdală și hipocamp.

Sistemul de recompensă este de circa 10 ori mai dezvoltat în volum, comparativ cu sistemul de pedeapsă. Ambele sisteme sunt strâns legate de mecanismele centrale care guvernează stările de simțire, apetitul și emoțiile. Stimularea altor zone encefalice ca, de pildă, neocortexul, nu cauzează o întărire (în sensul folosit la reflexele condiționate) pozitivă sau negativă a comportamentelor. Aceste zone neocorticale se pare că nu au nici o legătură cu motivația. Rolul lor în comportament se pare că se rezumă la *semnalizarea evenimentelor*, fără a fi implicate în apariția recompensei sau a pedepsei. În prezent se consideră că motivațiile depind în mare măsură de evenimentele care se desfășoară în sistemele de recompensă și pedeapsă. Ele contribuie la organizarea comportamentelor, învățarea motivată și modulează multe alte activități în rândul cărora intră procesele senzoriale, motorii, de asociație și activitatea nervoasă superioară.

Importanța plăcerii și a pedepsei în comportament. Aproape orice lucru pe care îl facem depinde de recompensă sau pedeapsă. Dacă facem ceva care este recompensat, continuăm să-l facem, și invers. Deci, centrii recompensei și ai pedepsei constituie, cu siguranță, unii din cei mai importanți reglatori ai activităților organismului.

Rolul centrilor plăcerii și pedepsei în procesul de învățare. În cercetările efectuate pe animale, s-a constatat că o experiență senzorială, care nu determină recompensă sau pedeapsă, nu se fixează sub formă de memorie aproape deloc. De asemenea, s-a constatat, prin înregistrări electrice, că excitanții senzoriali noi excită totdeauna scoarța cerebrală (reacția de orientare sau faza de atenție). Dacă stimulul se repetă de un număr de ori, fără ca el să excite centrii pedepsei sau ai plăcerii, răspunsul cortical dispare aproape complet. În felul acesta animalul devine *habituat* la stimulii respectivi. Atunci când stimulul, în loc de indiferență, determină recompensă sau pedeapsă, răspunsul cortical în loc de a se stinge, devine prin repetare tot mai intens. Spunem că răspunsul este întărit. Deci, un organism își va constitui o puternică engramă a memoriei pentru senzațiile care reprezintă o plăcere sau pedeapsă, și va dezvolta o habituare completă pentru stimulii senzoriali indiferenți. În felul acesta ne apare clar că centrii pedepsei și ai recompensei din sistemul limbic, joacă un important rol în selecția tipului de informație ce urmează a fi învățată.

S-a demonstrat că hipocampul furnizează impulsul care produce transformarea memoriei primare în memorie secundară. Cu ale cuvinte, el transmite anumite tipuri de semnale în zone de depozitare a memoriei de lungă durată, dirijând fixarea memoriei sub forma unei engrame permanente. În lipsa hipocampului, informațiile verbale (nu deprinderile) nu se pot consolida sub formă de memorie de lungă durată.

17.2. ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN CONTROLUL STĂRII DE SOMN ȘI VEGHE

Excitarea zonelor hipotalamice din regiunea dorsală față de corpii mamilari produce o excitare puternică a sistemului reticulat activator ascendent, determinând starea de veghe și de alertă. Pe de altă parte, excitarea unor zone izolate din septum, hipotalamusul anterior sau a unor zone din formația reticulară talamică induce, deseori, o inhibare a sistemului reticulat activator mezencefalic, producând o stare de somnolență sau chiar a unui somn adevărat. Deci, hipotalamusul și alte structuri limbice, contribuie în mod indirect la controlul gradului de activare corticală.

17.3. ROLUL ALTOR COMPONENTE ALE SISTEMULUI LIMBIC

Un mare număr de semnale care apar în sistemul limbic cortical sunt canalizate spre hipotalamus, dând naștere unor reacții vegetative sau comportamentale, care pot apărea și în urma excitării hipotalamusului. Sistemul limbic cortical este considerat ca un etaj nervos, care reglează, modulează activitatea hipotalamusului, mai ales în legătură cu afectivitatea.

Unele semnale din sistemul limbic cortical sunt proiectate în SRAA, care vor interveni în controlul stării de veghe și de atenție. Alte semnale comportamentale sunt proiectate în ganglionii bazali și în zone corticale nelimbice, având rol în controlul unor funcții corticale, ca aceea de analiză sau chiar funcția motorie.

Din nefericire, efectele produse de structurile limbice sunt, cu precădere, subiective, ceea ce îngreuiează studiile experimentale pe animale. Din această cauză cunoștințele noastre referitoare la rolul structurilor limbice corticale, sunt destul de limitate. Prezentăm, în continuare, unele funcții stabilite îndeosebi prin experimente de stimulare.

17.3.1. FUNCȚIILE AMIGDALEI

Amigdala reprezintă un complex de nuclei localizați la polul anterior al fiecărui lob temporal. Este legată bidirecțional de hipotalam prin *stria terminală* și prin *tractusul ventral amigdalofug a lui Krieg.*

Nucleii corticomediali amigdalieni. Sunt localizați în aria piriformă a lobului temporal și legați de funcția olfactivă, iar **nucleii bazolaterali,** care sunt mai voluminoși, joacă un important rol în multe acte de comportament.

Amigdala primește semnale din toate zonele *cortexului limbic* (zona orbitofrontală a lobului frontal, girusul cingulat, girusul parahipocampic) și din *neocortex,* în special din lobii temporali, parietali și occipitali, cu precădere din ariile asociative auditive și vizuale. Datorită acestor multiple conexiuni, amigdala a fost numită și „fereastra" prin care sistemul limbic vede locul persoanei în mediu. La rândul ei, amigdala trimite semnale în: *a)* aceleași arii corticale; *b)* în hipocamp; *c)* în septum; *d)* în talamus și *e)* în special în hipotalamus.

Efectul excitării amigdalei. Prin excitarea amigdalei pot fi reproduse aproape toate reacțiile care apar și în urma excitării hipotalamusului, dar și alte efecte. Efectele mediate de hipotalamus includ modificarea presiunii arteriale, a frecvenței cardiace, secreției și motilității gastro-intestinele, defecația, micțiunea, dilatarea pupilei, piloerecția, secreția diferiților hormoni hipofizari, în special a gonadotropinelor (L i s s a k, E n d r ö c z i) și corticotropinei (H e f c o).

Excitarea amigdalei produce și efecte care nu sunt mediate de hipotalamus, ca de pildă: *1)* mișcări tonice, cum ar fi ridicarea capului sau îndoirea corpului; *2)* mișcări circulare; *3)* uneori mișcări clonice ritmice și *4)* diferite tipuri de acte motorii, legate în special de extremitatea orală a tubului digestiv: lingerea, masticația, salivația, deglutiția, voma.

Excitarea anumitor nuclei amigdalieni determină *starea de furie*, comportamentul de evitare, senzațiile de pedeapsă și durere. În Japonia, la subiecți agresivi, s-au practicat electrocoagulări ale amigdalei, obținându-se o „stare de placiditate".

Tot la nivelul amigdalei există nuclei prin a căror excitare, se obțin *reacții de recompensă* și *de plăcere*. Unii bolnavi cu boli psihice incurabile (schizofrenie, epilepsie), cu dureri din cauza unor tumori, cărora li s-au implantat electrozi cu dispozitiv de autostimulare, relatau că stimularea determină senzații de plăcere, de relaxare.

În sfârșit, excitarea altor zone amigdaliene determină *activități sexuale* ca erecția, acuplarea, ejacularea, ovulația, contracția uterului și nașterea prematură.

Deci, excitarea anumitor nuclei din complexul amigdalian, poate determina aproape orice tip de comportament.

Efectul extirpării bilaterale a amigdalei: sindromul Klüver—Bucy. Ablația bilaterală a polilor anteriori ai lobilor temporali, care cuprind în profunzimea lor nucleii amigdalieni, determină la maimuță și uneori la om, mari modificări comportamentale care includ: *1)* un comportament oral excesiv (tendința de a examina toate obiectele cu ajutorul gurii); *2)* bulimie și schimbarea dietei în așa fel, încât un animal ierbivor poate deveni carnivor; *3)* pierderea fricii (ființe care în mod normal stârnesc frică sau obligă la prudență — un șarpe, un străin, o pisică sau un câine — au fost admise fără ezitare); *4)* diminuarea agresivității; *5)* instalarea unei stări de docilitate; *6)* uneori apare agnozia vizuală; *7)* deseori apare hipersexualitatea cu tendințe de a se acupla cu animale imature, animale de același sex sau animale de specii diferite. Această combinație de efecte a fost denumită sindromul Klüver—Bucy.

17.3.2. FUNCȚIILE HIPOCAMPULUI

Hipocampul prezintă numeroase legături cu aproape toate formațiunile limbice: amigdala, septumul, corpii mamilari, hipotalamusul. Cu acesta din urmă prezintă legături bidirecționale prin *fornix*. Aproape orice tip de excitant senzitiv provoacă o activare instantanee ale diferitelor zone ale hipocampului, care transmit apoi, în special prin fornix, semnale eferente spre hipotalamus și alte zone din cadrul sistemului limbic. În felul acesta hipocampul, ca și amigdala, poate fi considerat ca un canal prin intermediul căruia diferite semnale senzoriale ar putea declanșa reacții adecvate din partea sistemului limbic.

Excitarea diferitelor regiuni ale hipocampului poate produce mișcări involuntare tonice sau clonice în diferite părți ale corpului. Uneori determină reacții de furie sau alte reacții emoționale. Stimularea hipocampului declanșează și fenomene de hipersexualitate. În paginile anterioare a fost expus și rolul hipocampului în procesul de învățare.

17.3.3. FUNCȚIILE CORTEXULUI LIMBIC

Această zonă funcționează ca o zonă intermediară, prin care semnalele corticale sunt transmise sistemului limbic. Deci, *scoarța limbică* funcționează ca o arie asociativă în controlul comportamentelor.

Ca și în cazul altor zone din cadrul sistemului limbic, prin stimularea anumitor porțiuni ale cortexului limbic, se pot evoca aproape toate modelele de comportament, care au fost descrise și pentru zonele sistemului limbic subcortical. De asemenea, extirparea unor zone corticale limbice, poate cauza modificări persistente în comportament.

Extirparea scoarței temporale. Când se extirpă bilateral scoarța din zona anterioară a lobului temporal, se lezează și amigdala, ceea ce determină apariția sindromului Klüver—Bucy prezentat anterior.

Extirparea zonei posterioare a scoarței orbitofrontale. Extirparea acestei zone provoacă, frecvent, *insomnie* și *hipermobilitate*.

Extirparea girusului cingulat anterior și a girusului subcalos. Aceste zone reprezintă porțiuni ale sistemului limbic care fac legătura între scoarța cerebrală prefrontală și structurile limbice subcorticale (v. fig. 171). Distrugerea bilaterală a acestor circumvoluțiuni dezinhibă centrii furiei din zona septală și hipotalamică. Ca urmare animalul devine vicios și gata oricând de atac.

Pe baza datelor actuale se poate conchide că regiunile corticale ale sistemului limbic ocupă, în privința controlului modelului comportamental, o poziție asociativă intermediară între funcțiile restului zonelor neocorticale și ale structurilor limbice subcorticale. De exemplu, în scoarța temporală anterioară se găsesc, în special, zone asociative gustative și olfactive. În girusul parahipocampic, ca urmare a prezenței ariei Wernicke din lobul temporal posterior, există tendința asocierilor complexe auditive și asocierea complexă a gândurilor. În cortexul cingulat, există dovezi care atestă participarea acestei zone în asocierea senzitivo-motorie.

CAPITOLUL 18

SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

Prin sistem nervos vegetativ *(SNV)* se înțelege *componenta* sistemului nervos, care reglează activitatea mușchilor netezi, miocardului, glandelor exo- și endocrine, aferențele senzoriale (inervația receptorilor senzitivi), metabolismul (inervarea adipocitelor și a hepatocitelor) și modulează funcția imună (inervează organele limfoide).

Sub aspect funcțional, activitățile SNV și ale celui somatic sunt, adesea, inseparabile. Integrarea funcțiilor vegetative cu funcțiile de relație se realizează la nivelul formației reticulate a triunghiului cerebral, a diencefalului, sistemului limbic și a neocortexului.

Hipotalamusul reprezintă o arie majoră a creierului, care controlează activitatea SNV. El controlează și multe funcții vegetative care se realizează nu numai prin intermediul SNV ca, de pildă, reglarea masei corporale, a echilibrului hidric sau a majorității glandelor endocrine. Toate aceste funcții ale hipotalamusului, alături de cele ce sunt mediate direct de SNV, alcătuiesc funcțiile vegetative ale hipotalamusului.

18.1. ORGANIZAREA SNV

Din punct de vedere funcțional, SNV constă din două părți: **sistemul vegetativ simpatic (SVS) și sistemul vegetativ parasimpatic (SVP).** Între ele există o serie de diferențe:

1. Localizarea intranevraxială. Neuronii preganglionari ai SVS se află în coloanele intermedio-laterale ale măduvei toracice și zonei lombare superioare (segmentele T_1—L_3) și în porțiunea mediană a substanței cenușii intermediare din zona lombară superioară, iar SVP este localizat în măduva sacrală (S_2—S_4) și în trunchiul cerebral. Fibrele preganglionare ale parasimpaticului cranian se atașează nervilor III, VII, IX și X. Peste 80% din totalul fibrelor parasimpatice se află în nervul vag. Fibrele parasimpatice sacrale formează nervul pelvic (fig. 184, 185). Cercetările electrofiziologice din ultimele decenii au precizat, însă, că întregul nevrax, de la scoarța cerebrală și până la măduva sacrală, conține numeroase elemente neurale vegetative izolate sau grupate sub formă de nuclei simpatici și parasimpatici.

2. Localizarea extranevraxială. Ganglionii vegetativi simpatici formează lanțurile ganglionare: *laterovertebral (paravertebral);* prevertebral *(colateral)* și periferic (ganglionii simpatici *terminali*), ultimii fiind așezați mai aproape de organele viscerale, în special în apropierea rectului și a vezicii urinare. În cadrul ganglionilor colaterali intră *ganglionul celiac* (solar sau semilunar), localizat lângă artera celiacă, *ganglionul mezenteric superior și inferior,* localizați caudal de arterele respective. Ganglionii SVP sunt localizați mai aproape de organele pe care le inervează *(ganglionii paravisceral),* sau chiar în interiorul organului pe care îl inervează *(ganglionii intravisceral).* De aceea, fibra preganglionară simpatică este mai scurtă decât fibra postganglionară; la SVP fibra postganglionară este, de regulă, foarte scurtă (v. fig. 185).

La nivelul ganglionilor, fibrele preganglionare simpatice fac sinapsă cu circa 30 neuroni ganglionari simpatici. Pe de altă parte, același neuron postganglionar simpatic poate fi excitat prin fibre preganglionare proveniți de la mai mulți neuroni (v. fig. 185, *B*). În felul acesta se realizează o amplă divergență și convergență a semnalelor, în sensul că o singură celulă nervoasă poate inerva mai multe organe, iar pe de altă parte, același organ poate fi inervat prin mai mulți neuroni preganglionari. Fibrele preganglionare sunt mielinizate, având o viteză de conducere de circa 3—14 m/s. Ele pătrund nî lanțul de ganglioni prin ramura comunicantă albă. Unele fibre preganglionare simpatice nu fac decât să treacă

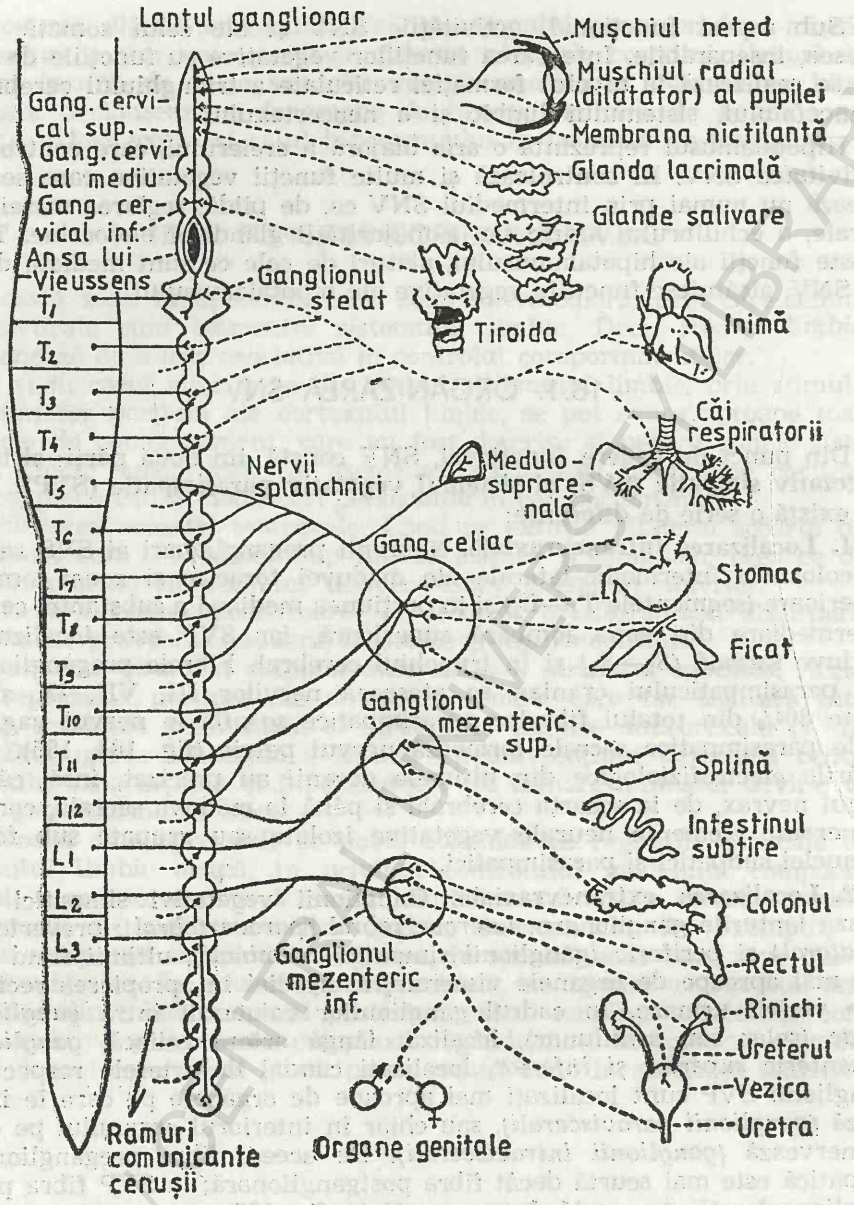


Fig. 184. Localizarea sistemului vegetativ simpatic.

prin lanțul ganglionar paraventricular sinapsa realizându-se la nivelul ganglionilor celiac sau mezenterici(v. fig. 184).

Fibra postganglionară, amielinică de tip C, cu viteză de conducere de 0,4—1,6 m/s, părăsește lanțul ganglionar, putând ajunge la efector pe mai multe căi: *a)* revine în structura nervului mixt prin ramura comunicantă cenușie; aceste fibre vor inerva efectorii vegetativi periferici: vasele sangvine din piele, mușchii fibrelor de păr și glandele sudoripare; *b)* participă la formarea unor plexuri periarteriale.

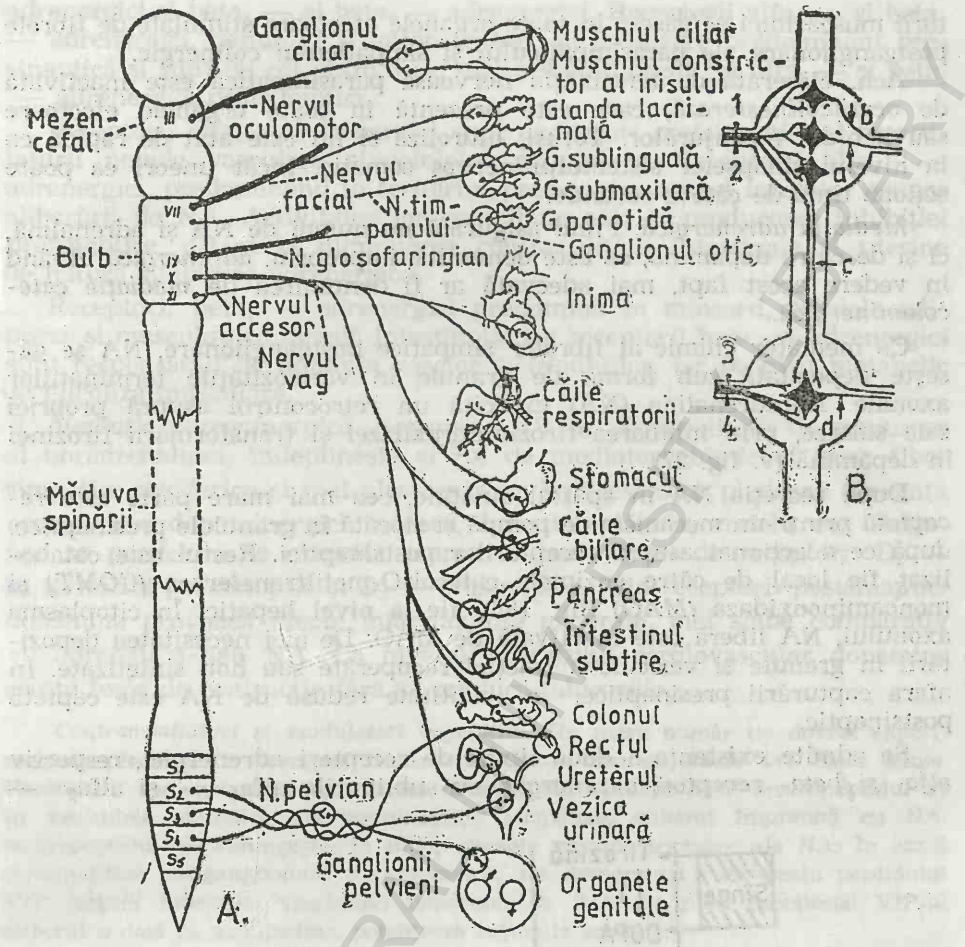


Fig. 185. *A* — organizarea *SVP*; *B* — divergența (fibra 1 „sinapsează" cu neuronul *a*, *b*, *c*) și convergența (fibrele 2, 3, și 4 „sinapsează" cu neuronul *d*).

3. Natura mediatorului chimic. Fibrele preganglionare ale ambelor sisteme secretă *acetilcolină (Ach.)*. Din această cauză, toate aceste fibre se numesc *colinergice*. Fibrele parasimpatice postganglionare sunt, de asemenea, colinergice. Un număr redus de fibre postganglionare simpatice sunt colinergice, alcătuind simpaticul colinergic (fibrele ce inervează glandele sudoripare ce intervin în reacții de termoliză). De regulă, fibrele postganglionare simpatice secretă *noradrenalină (NA)*, sunt, deci, *adrenergice*.

Mediația colinergică. Așa cum s-a menționat mai sus, Ach, asigură transmiterea chimică la nivelul tuturor fibrelor preganglionare, a fibrelor postganglionare parasimpatice și a simpaticului colinergic.

Receptorii membranari sensibili la Ach. sunt de 2 feluri: *muscarinici* (M-colinergici) și *nicotinici* (N-colinergici). Receptorii nicotinici sunt limitați la sinapsele dintre fibrele pre- și postganglionare ale neuronilor simpatici și parasimpatici, precum și la nivelul plăcilor motorii. Recep-

torii muscarinici se găsesc în toate organele efectoare stimulate de fibrele postganglionare ale parasimpaticului și simpaticului colinergic.

Ach. eliberată de terminația nervoasă parasimpatică este inactivată de *acetilcolinesterază*, care este prezentă în toate organele efectoare sau lichidul înconjurător. Totuși, hidroliza ei nu este atât de rapidă ca la nivelul sinapselor sistemului nervos somatic, încât uneori ea poate acționa timp de câteva secunde.

Mediația adrenergică. Fiind asigurată nu numai de NA și adrenalină, ci și de către dopamină, ea este denumită, impropriu, *adrenergică*. Având în vedere acest fapt, mai adecvată ar fi denumirea de *mediație catecolaminergică*.

Ca mediator chimic al fibrelor simpatice postganglionare, NA se găsește depozitată sub formă de granule în varicozitățile terminațiilor axonale. Noradrenalina (NA) exercită un retrocontrol asupra propriei sale sinteze, prin inhibarea tirozinhidroxilazei și transformării tirozinei în dopamină (v. fig. 27).

După secreția NA în spațiul sinaptic, cea mai mare parte este *recaptată* printr-un mecanism de pompă și stocată în granulele presinaptice, după ce a acționat asupra receptorilor postsinaptici. Restul este catabolizat fie local de către enzimele catecol-O-metiltransferaza *(COMT)* și monoaminooxidaza *(MAO)* (fig. 186), fie la nivel hepatic. În citoplasma axonului, NA liberă este inactivată de MAO. De aici necesitatea depozitării în granule și vezicule a fracției recuperate sau nou sintetizate. În afara capturării presinaptice, o cantitate redusă de NA este captată postsinaptic.

Se admite existența a două tipuri de receptori adrenergici, respectiv *alfa- și beta- receptori adrenergici* cu subtipurile alfa$_1$ — și alfa$_2$ —

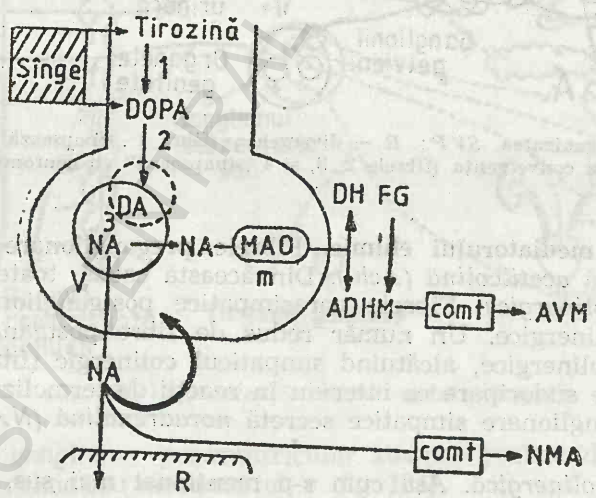


Fig. 186. Metabolismul *NA* la nivelul unei terminații adrenergice:

DA — dopamina; *NA* — noradrenalina; *m* — mitocondrie; *MAO* — monoaminooxidaza; *V* — veziculă; *DHFG* — dihidroxifenilglicol; *ADHM* — acid 3,4-dihidroximandelic; *AVM* — acid vanililmandelic; *NMA* — normetanefrina; *COMT* — catechol-oximetiltransferaza (după I. Hăulică).

adrenergici și beta$_1$ — și beta$_2$ — adrenergici. Receptorii alfa$_2$ — și beta$_2$ — adrenergici, denumiți și autoreceptori au localizare predominant presinaptică și sunt de cel puțin 3 ori mai sensibili decât cei alfa$_1$ — și beta$_1$ — adrenergici postsinaptici.

Receptorii alfa$_1$ — adrenergici sunt excitatori postsinaptici ai musculaturii netede vasculare și celulelor glandulare. Receptorii alfa$_2$ — adrenergici, predominând în teritoriul presinaptic, au rol inhibitor asupra eliberării de NA. Activitatea lor contribuie atât la producerea inhibiției presinaptice, cât și la diminuarea contractilității intestinale și uterine de natură simpatico-adrenergică.

Receptorii beta$_1$ — adrenergici predomină în miocard, celulele adipoase și musculatura netedă intestinală, iar receptorii beta $_2$ —adrenergici sunt responsabili de dilatația vaselor și bronhiilor, iar pe plan metabolic de glicoliza musculară.

Mediația dopaminergică. Dopamina (D), în afara calității de precursor al noradrenalinei, îndeplinește și rol de mediator chimic al unor fibre simpatice periferice și mai ales centrale. În acest sens pledează prezența receptorilor dopaminergici în cord, intestin, plămân, rinichi etc. Acțiunea sa periferică se exercită asupra a două tipuri de receptori: D$_1$ — în teritoriul postsinaptic și D$_2$ — presinaptic. Prin receptorii postsinaptici dopamina provoacă efecte miorelaxante generale, mai slabe comparativ cu adrenalina sau NA. La nivelul aparatului cardiovascular dopamina crește forța de contracție fără să producă tahicardie.

Contransmițători și modulatori vegetativi. Un mare număr de dovezi experimentale pledează în favoarea transmiterii neuro-umorale duble sau chiar triple. Recent s-a demonstrat prezența unui neuropeptid denumit *NPY* (neuropeptidul Y) în veziculele sinaptice ale terminațiilor simpatice, eliberat împreună cu NA. Neuropeptidul Y prelungește, în timp, efectele vasoconstrictoare ale NA. În cazul terminațiilor postganglionare parasimpatice, s-a demonstrat coexistența peptidului *VIP* (peptid intestinal vasoactiv) împreună cu Ach. Pe plan funcțional VIP-ul eliberat o dată cu acetilcolina, potențează acțiunile acesteia.

S-a demonstrat că ATP-ul este depozitat și eliberat din butonii sinaptici împreună cu Ach. ATP-ul, cât și produsul său de inactivare adenozina reduc eliberarea Ach. la nivelul butonului sinaptic și limitează în timp efectele acesteia.

4. Funcțiile sistemului vegetativ. Cele două sisteme vegetative diferă în privința efectelor pe care le produc. Unele efecte care se produc prin stimularea SVS și a SVP, sunt redate în tabelele 3 și 4. De regulă, organele interne prezintă o dublă inervație, cu acțiune antagonică. Sensul reacțiilor vegetative simpatico-parasimpatice este imprimat atât de mediatorii chimici și receptorii membranari asupra cărora acționează, cât și de particularitățile fizico-chimice și metabolice ale celulelor efectoare. Uneori ambele sisteme vegetative manifestă efecte excitatorii, deci nu antagonice, dar acționând asupra efectorilor diferiți (de exemplu, mușchii circulari și radiari ai irisului) dau naștere la efecte diferite (mioza și, respectiv, midriaza). Efectorii vegetativi periferici (glandele sudoripare, mușchii netezi de la baza firelor de păr, vasele sanguine din piele) prezintă numai intervație simpatică colinergică sau adrenergică.

Căile eferente și răspunsul organelor la stimulări simpatice

Organe efectoare	Neuron pregangl.	Neuron ganglionar	Tip de receptor	Efectul
Ochi. Mușchiul radiar al irisului	T_1—T_2	Gangl. cervical superior	Alfa	Contracție (midriază)
Inima	T_1—T_4	Ganglionii cervicali și toracici superiori		
Nodul sino-atrial			Beta	Cronotrop pozitiv, ionotrop și dromotrop pozitiv.
Nodul atrioventricular			Beta	Crește viteza de conducere.
Ventriculi			Beta	Ionotrop, cronotrop și dromotrop pozitiv.
Vs. Coronare			Beta Alfa	Coronarodilatație Coronaroconstricție
Plămân	T_1—T_6	Ganglioni toracici		
Musculatura bronșică			Beta	Bronhodilatator
Stomac	T_5—T_{12}	Ganglion celiac		
Motilitate			Beta	Inhibiție
Sfincter			Alfa	Contracție
Secreție				Inhibiție
Intestin	Idem	Ganglion mezenteric superior		
Motilitate			Alfa și Beta	Inhibiție
Sfincter				Contracție
Secreție				Inhibiție
Colon descendent → anus	T_{12}—L_2	Ganglion mezenteric inferior		
Motilitate			Alfa și Beta	Inhibiție
Sfincter			Alfa	Contracție
Vezica urinară	Idem	Idem		
Detrusor			Beta	Relaxare
Trigon, sfincter			Alfa	Contracție
Organe sexuale masculine	Idem	Idem	Alfa	Ejaculare
Ficat	T_2—T_{12}	Celiac și mezenteric sup.	Beta	Glicogenoliza
Pancreas	T_1—T_{12}	Idem		
Acini			Alfa	Inhibiție
Insule			Beta	Secreție insulină
Glande salivare	T_1—T_2	Cervical superior	Alfa	Secreție vâscoasă bogată în mucină
Țesut adipos			Beta	Lipoliza
Glande sudoripare			Alfa	Secreție redusă, localizată
Arteriole			Alfa	Constricție
Piele, mucoase			Alfa	Constricție
Mușchi scheletici			Beta	Dilatare
Glande salivare			Alfa	Constricție
Vene (sistemice)			Alfa Beta	Constricție Dilatare

Tabelul 4

Căile aferente și răspunsul organelor la stimularea SVP

Organe efectoare	Neuron preganglionar	Neuron ganglionar	Efectul
Ochi Mușchiul circular al irisului Mușchiul circular ciliar	N. Edinger-Westphal (nerv III)	Ganglion ciliar	Contracție (mioză) Contracție (vedere de aproape)
Inima Nodul sino-atrial Atrii Nodul atrio-ventricular Coronare	Nucleul motor dorsal al nervului X	Plex cardiac	Scăderea frecvenței Oprire vagală Scade viteza de conducere Coronarodilatație
Plămân Musculatura bronșică Glande bronșice	Idem	Plexurile pulmonare	Contracție Stimulare
Stomac, intestin Motilitate, tonus Sfincter Secreție	Idem	Plexurile intramurale	Stimulare Relaxare Stimulare
Colon, sigmoid, rect Anus Mișcare Sfincter	$S_2 - S_4$	Plexurile intramurale sau specifice organelor	Stimulare Relaxare
Vezica urinară Detrusor Sfincter	$S_2 - S_4$	Plexurile intramurale	Contracție Relaxare
Organe sexuale masculine	Idem	Idem	Erecție
Pancreas Insule Acini	Nucleul motor dorsal nerv X	Idem	Secreție de insulină Secreție
Glande salivare Parotida Submaudibulara, sublinguala	Nucleu salivator inferior Nucleu salivator superior	Ganglion otic Ganglion submandibular	Secreție apoasă Secreție bogată în enzime
Arteriole Piele, mucoase Mușchi scheletici Glande salivare			Dilatare Dilatare Dilatare

18.2. GLANDA MEDULOSUPRARENALĂ

Glanda medulosuprarenală, ca parte componentă atât a sistemului endocrin, cât și a sistemului nervos simpatico-adrenergic, reprezintă un ganglion simpatic transformat și constă din neuronii postganglionari modificați. Când se excită neuronii preganglionari colinergici, care inervează glanda medulosuprarenală, ea secretă 3 neurohormoni: *adrenalina* (circa 80%), *noradrenalina* și *dopamina*, denumite, generic, catecolamine,

datorită nucleului catecolic (nucleu fenolic dihidroxilat) comun al acestora. În afara acestora, glandele medulosuprarenale conțin ATP și alte nucleotide, peptide opioide de tipul met-encefalinei și leu-encefalinei, serotonină, corticoliberină și alte substanțe active.

Noradrenalina *(NA)* circulantă exercită aproximativ aceleași efecte asupra organelor ca și stimularea directă simpatică, cu excepția unei durate de acțiune de circa 5—10 ori mai mari, deoarece inactivarea NA din sângele circulant este mai lentă.

Adrenalina *(A)*, de asemenea, exercită aproape aceleași efecte ca și NA cu următoarele diferențe.

În primul rând, adrenalina (A) manifestă un efect mai puternic asupra activității cardiace.

În al doilea rând, A determină, prin receptorii $beta_2$, vasodilatație pe teritoriul muscular în timp ce NA determină o vasoconstricție puternică. Având în vedere că vasele din teritoriul muscular reprezintă un segment mare din totalul vaselor corpului, această diferență prezintă o mare importanță, deoarece NA mărește mult rezistența periferică la scurgere, prin vasoconstricția realizată, și în felul acesta crește mult presiunea arterială, în timp ce adrenalina crește presiunea arterială într-un grad mult mai redus, dar mărește mult debitul cardiac, datorită efectului exercitat asupra inimii și venelor.

În al treilea rând există diferențe în privința acțiunii asupra metabolismului tisular, adrenalina având un efect mai puternic. Într-adevăr, A intensifică rata metabolică peste 100% comparativ cu normalul, mărind excitabilitatea și activitatea întregului corp. Intensifică glicogenoliza hepatică și musculară, determinând hiperglicemie. Catecolaminele au și efect lipolitic, mai evident în cazul NA.

În afara reacțiilor metabolice și cardiovasculare de adaptare la diferite solicitări, catecolaminele medulosuprarenalei produc manifestări psihocomportamentale de frică—fugă sau furie—luptă prin efectul exercitat asupra SNC.

Un rol important în producerea efectelor biologice ale hormonilor catecolaminici, revine și *receptorilor dopaminergici.* Receptorii D_1 sunt situați în cord și coronare, rinichi, vasele cerebrale și căile genito-urinare. Activarea lor produce natriureză, vasodilatație și creșterea contractilității miocardice.

Deci, excitarea medulosuprarenalei produce eliberarea hormonilor, care determină asupra corpului efecte aproape identice cu exercitarea simpaticului, cu excepția unei durate de acțiune mai mari. Ele sunt *substanțe simpaticomimetice.* De regulă, când se excită o parte a SNS, se activează, într-o oarecare măsură, și medulosuprarenala, ceea ce duce la eliberarea și a A și NA. Ca urmare, organele vor fi excitate simultan pe 2 căi: direct prin SN vegetativ și pe cale sistemică prin hormonii medulosuprarenalei. Cele două modalități de excitare se susțin reciproc și, uneori, se pot substitui. În felul acesta, denervarea unui organ nu înlătură posibilitatea de control asupra organului respectiv, care se va exercita în acest caz pe cale umorală. Acest dublu mecanism de stimulare reprezintă un factor suplimentar de siguranță.

Un alt rol important al medulosuprarenalei constă în stimularea structurilor corporale, care nu sunt prevăzute cu inervație simpatică. De exemplu, hormonii medulosuprarenalei pot determina creșterea ratei me-

tabolice a tuturor celulelor corporale, cu toate că numai unele din ele prezintă inervație simpatică.

Tonusul simpatic și parasimpatic. SNV se află într-o continuă stare de activitate, care constituie tonusul simpatic sau parasimpatic. De exemplu, datorită tonusului simpatic vasele sangvine se află într-o stare de constricție, prin care se poate reduce la 1/2 diametrul lor maxim. Prin modificarea tonusului simpaticului se poate regla motricitatea vaselor ce prezintă numai inervația simpatică: prin creșterea tonusului simpatic apare vasoconstricția, iar prin scăderea lui — vasodilatația. Tonusul SVS poate fi întreținut de secreția continuă a A și NA de către medulosuprarenală.

Hipersensibilitatea la mediatori chimici a organelor vegetative denervate. După denervarea simpatică sau parasimpatică a unui organ, acesta devine pentru circa o săptămână mult mai sensibil la acetilcolină (Ach.) sau NA circulantă. Acest fenomen poartă numele de *hipersensibilitate de denervare*. Hipersensibilitatea diferitelor organe este diferită: la unele crește de peste 10 ori. Se pare că acest fenomen se datorează creșterii numărului receptorilor de la nivelul organelor efectoare.

18.3. ARCUL REFLEXELOR VEGETATIVE

Calea aferentă este asemănătoare cu aceea a reflexelor somatice, neuronul senzitiv de pe traseul rădăcinii posterioare sau al nervilor cranieni putând fi un neuron viscero- sau somatosenzitiv.

Neuronul eferent, deci motor, este considerat *neuronul ganglionar* de la nivelul ganglionilor vegetativi. Între acești 2 neuroni se interpune un *neuron intercalar* (S c h m i d t) și *neuronul preganglionar*. Deci, arcul reflex vegetativ prezintă cel puțin două sinapse la nivelul măduvei spinării, în timp ce reflexele somatice simple (miotatice) prezintă o singură sinapsă (fig. 187).

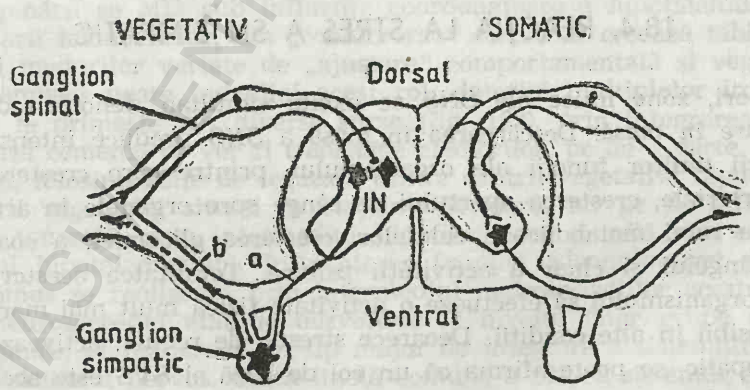


Fig. 187. Comparația arcului reflex vegetativ cu arcul somatic:
IN — neuron intercalar; *a* — fibra preganglionară; *b* — fibra postganglionară (după S c h m i d t).

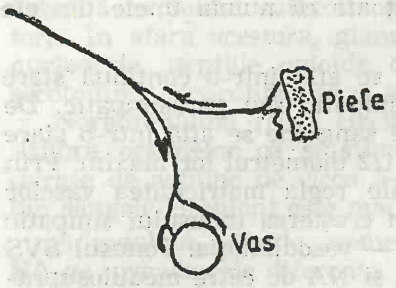


Fig. 188. Reflexul de axon.

În cazul actelor vegetative simpatice, ai căror centrii de control superior sunt situați în etajele encefalice, arcul reflex se întinde de la acești centri la centrii medulari și de aici la efectori.

Arcul reflexelor vegetative se poate închide și extranevraxial, ceea ce face ca lezarea centrului vegetativ intranevraxial să nu suprime reglarea reflexă a funcției vegetative (v. *Reflexele locale de la nivelul tubului digestiv).*

Centrii reflecși vegetativi, în afara modalității neuroreflexe de activare sau de inhibare, pot fi excitați și prin *stimulări locale centrale* de natură fizică, chimică, hormonală etc. De exemplu, compresia bulbului, produsă de o tumoră sau de hipertensiune intracraniană, determină bradicardie; anemie acută a bulbului sau a măduvei spinării excită centrii simpatici.

Un loc aparte în reglarea locală a funcțiilor vegetative îl ocupă *reflexele de axon.* Ele nu sunt reflexe adevărate, deoarece pe traseul lor nu intră și celula nervoasă (fig. 188). După cum se observă din figura 188, fiecare fibră senzitivă (dendrită) se ramifică într-un număr variabil de terminații dendritice, care se distribuie atât la piele, cât și la vasele din zona respectivă. Când se aplică un stimul nociv pe piele, semnalul care apare se transmite ascendent (ortodromic) până la locul de bifurcație a fibrei senzitive, de unde coboară apoi antidromic pe traiectul fibrelor din jur până la vasele sangvine, producând o vasodilatație locală.

Principalul răspuns al reflexului de axon este hiperemia pielii pe o suprafață de 5—10 mm în jurul zonei iritate. În felul acesta, reacțiile de axon asigură creșterea fluxului sangvin în zona agresionată, în vederea grăbirii procesului de refacere.

18.4. REACȚIA LA STRES A SN SIMPATIC

Deseori, zone întise ale SNS se excită simultan, fenomen denumit *descărcare în masă.* Descărcarea în masă a SNS produce intensificarea activității multor funcții ale organismului, printre care creșterea presiunii arteriale, creșterea aportului de sânge spre organele în activitate, creșterea ratei metabolice a celulelor, creșterea glicemiei, a coagulabilității sângelui și chiar a activității psihice. Totalitatea acestor efecte permit organismului să efectueze o activitate fizică mult mai mare decât ar fi posibil în alte condiții. Deoarece stresul, de regulă, activează sistemul simpatic, se poate afirma că un rol de bază al SVS este acela de a pune la dispoziția organismului o cantitate suplimentară de energie în stările de stres, ceea ce poartă denumirea de *reacția la solicitare sau reacția la stres a sistemului nervos simpatic, sau efect ergotrop.*

18.5. FUNCȚIILE VEGETATIVE ALE TRUNCHIULUI CEREBRAL

Multe zone ale formației reticulate și unii nuclei speciali din trunchiul cerebral controlează diferite funcții vegetative: presiunea arterială, frecvența cardiacă, secreția glandelor tubului digestiv, motricitatea gastro-intestinală, contracția vezicii urinare etc. S-a demonstrat că activitatea electrică a unor neuroni ai formației reticulate, se intensifică atât la stimulări somatice cât și viscerale. Au fost demonstrate și convergențe corticale și cerebeloase într-o singură unitate reticulată. De aici rezultă că formația reticulată a trunchiului cerebral, realizează o primă *integrare a reflexelor somatice și viscerale* în reacții complexe.

Zonele vegetative ale formației reticulate au dobândit în procesul evoluției, o serie de proprietăți funcționale. Astfel, centrii vasomotori și cardiomotori din cadrul formației reticulate, transmit semnale ritmice cu o frecvență de 1—3 c/s, menționând tonusul vascular. Alți neuroni, precum cei ai centrului respirator, au dobândit proprietatea unui *automatism,* cu caracter ritmic, care întreține ventilația pulmonară.

Datorită fenomenului de convergență la nivelul formației reticulate, reflexele cu centrii în această zonă se adaptează informațiilor extero- și interoceptive.

Centrii vegetativi superiori de la nivelul hipotalamusului, sistemului limbic, scoarței cerebrale, pot transmite semnale în centrii vegetativi inferiori din trunchiul cerebral, modificând activitatea organelor vegetative. Deci, centrii vegetativi din trunchiul cerebral reprezintă și o *stație de releu* a activităților de control, integrate la nivele superioare ale creierului.

18.6. FUNCȚIILE VEGETATIVE ALE HIPOTALAMUSULUI

Centrii vegetativi situați la nivelul trunchiului cerebral sau al măduvei spinării se află sub influența coordonatoare a hipotalamusului și a unor arii telencefalice, din „conlucrarea" cărora se creează tabloul general al modurilor variate de „ajustare" comportamentală și vegetativă. Hipotalamusul poate îndeplini acest rol, datorită multiplelor informații pe care le primește din diverse surse (fig. 189), prin integrarea cărora elaborează comenzi ce vor fi transmise efectorilor, pe de o parte, pe cale nervoasă, folosind căile de legătură dintre centrii vegetativi hipotalamici și centrii vegetativi situați în etajele inferioare, iar pe de altă parte, pe cale umorală, prin intermediul hipofizei care se află sub controlul direct al hipotalamusului. Influențarea funcției adenohipofizei de către hipotalamus se realizează prin intermediul neurosecrețiilor acestuia; datorită neurosecreției atât de dezvoltate la nivelul unor grupe celulare hipotalamice, el realizează un tip major de integrare a sistemului endocrin cu sistemul nervos. Calea finală comună a SN cu sistemul endocrin se află la nivelul eminenței mediane hipotalamice, care reprezintă locul unde neurosecrețiile hipotalamice — cele elaborate de sistemul parvocelular — sunt eliberate din terminații axonice și trecute în capilarele sistemului porthipofizar, calea de legătură cu adenohipofiza.

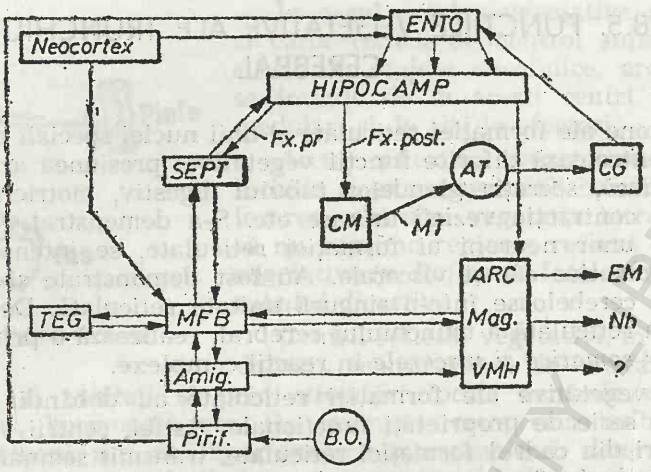


Fig. 189. Principalele conexiuni ale hipotalamusului:
ENTO — aria centrală; *Fx, pr. Fx. post* — fornix pre- și postcomisural; *SEPT* — septum; *A. T.* — n. anterior talamic; *CG* — girus cingulat; *CM* — corpi mamilari; *MT* — tractus mamilotalamic; *ARC* — n. arcuat; *EM* — eminența mediană; *TEG* — tegmentum mezencefalic; *MFB* — fasciculul medial prozencefalic; *Mag* — neuroni magnocelulari; *Nh* — neurohipofiză; *Amig.* — n. amigdalieni; *VMH* — n. ventromedian hipotalamic; *Pirif.* — cortex piriform; *B. O.* — bulb olfactiv (după Raisman).

În privința naturii vegetative a hipotalamusului, părerile nu sunt unanim acceptate. Hess (premiul Nobel 1949) consideră că hipotalamusul efectuează două funcții diferite: *ergotropă* și *trofotropă*.

Reacția ergotropă apare în urma stimulării hipotalamusului posterior, care are natură simpatică. Calea de bază, prin care zonele hipotalamice simpatice influențează sistemul simpatic-medulosuprarenalian, este reprezentată prin fasciculul longitudinal dorsal al lui Schültz, care se întinde până la nivelul măduvei spinării.

Reacția trofotropă se obține în urma stimulării regiunii hipotalamice anterioare, care are natură parasimpatică. Excitarea ei declanșează afecte asemănătoare cu a sistemului parasimpatic. Deci, se realizează efecte anabolice, de asimilare, caracteristice somnului și digestiei.

Efecte parasimpatice se obțin și în urma stimulării zonei hipotalamice laterale. Calea de bază prin care se realizează efecte parasimpatice trece prin fasciculul median prozencefalic localizat la nivelul hipotalamusului în zona lui laterală.

Conform cercetărilor efectuate de școala japoneză (Yoshimatsu și col., 1984) zona simpatică se întinde și în partea hipotalamică anterioară, cuprinzând zona mediană a acestuia, care include, printre altele, nucleul paraventricular hipotalamic (PVH). Acest nucleu prezintă o deosebită importanță atât în reglarea sistemului endocrin, cât și a diferitelor funcții vegetative și comportamentale.

Rolul hipotalamusului în reglarea diferitelor funcții vegetative va fi tratat cu ocazia prezentării funcției respective. Trebuie să subliniem de la început că, în ciuda numeroaselor cercetări efectuate, nu toate funcțiile

hipotalamusului sunt bine precizate. Aceasta se datorează, în bună parte, structurii particulare a hipotalamusului și a numeroaselor legături existente atât în cadrul zonelor intrahipotalamice, cât și extrahipotalamice. O anumită intervenție asupra unei grupe celulare hipotalamice poate induce un efect determinat de celulele respective care controlează parametrul fiziologic dat, sau de afectarea fibrelor care trec prin zona respectivă. De asemenea, cu excepția corpilor mamilari, tot hipotalamusul este nemielinizat, ceea ce ușurează difuzia curentului utilizat în experimentele de excitare, deci obținerea unor rezultate care nu sunt determinate de zona asupra căruia s-a acționat.

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PARTEA A IV-A

FIZIOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN ŞI REPRODUCEREA

CAPITOLUL 19

FIZIOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN

19.1. COMUNICĂRI INTERCELULARE

La animalele pluricelulare, comunicarea între celule este esențială în vederea realizării funcției integrative. Comunicarea se realizează prin transportul mesagerilor chimici, care trec de la o celulă la alta. În figura 190 sunt indicate 4 moduri de comunicări intercelulare:

1. Între celulele adiacente mesagerii chimici pot trece de la o celulă la alta prin *joncțiuni laxe*, fără a pătrunde în lichidul extracelular. Aceste joncțiuni sunt prevăzute cu canale având diametre de circa 2 μm, care permit difuzia unor substanțe ce nu depășesc greutatea moleculară de 800. Printre substanțele ce pot difuza în acest mod intră diferiții ioni, glucidele, aminoacizii și chiar AMP . Specificitatea efectului este determinată de localizarea anatomică.

2. Un alt mod de comunicare este cel *paracrin*, în care caz mesagerul chimic pătrunde în lichidul interstițial prin intermediul căruia difuzează uneori pe o distanță considerabilă, acționând asupra altor celule: Este foarte posibil ca acest mod de comunicare să existe atât în cadrul SN, cât și a celui endocrin. Specificitatea efectelor este determinată de natura receptorilor.

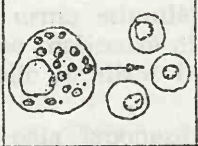
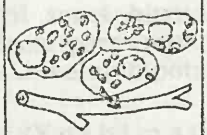
	Joncțiune laxă	Sinapsă	Paracrin	Endocrin
				
Transmiterea mesajului	Direct, de la celulă la celulă	Prin fanta sinaptică	Prin difuzie în lichidul interstițial	Prin intermediul mediului intern
Specificitatea depinde de:	Localizarea anatomică	Localizarea anatomică și receptori	Receptori	Receptori

Fig. 190. Comunicarea intercelulară prin mesagerii chimici.

3. Acest mod de comunicare se referă la *modalitatea sinaptică* (sau *comunicarea nervoasă*), în care mesagerul chimic traversează fanta sinaptică, după care acționează strict localizat.

4. *Comunicarea endocrină*, în care caz mesagerul pătrunde în sânge și, prin intermediul aparatului circulator, ajunge în toate zonele corporale. În cazul SN, specificitatea efectelor depinde de localizarea anatomică și de natura receptorilor, iar în cazul sistemului endocrin depinde numai de receptori. Prin intermediul sistemului nervos (SN) are loc transmiterea rapidă a mesajelor de la un organ la altul, în timp ce prin sistemul endocrin (SE) mesajele ajung lent, dar pot manifesta un efect de mai lungă durată.

Ultimul mod de transmitere a informației este considerat mai vechi din punct de vedere filogenetic, deoarece îl găsim prezent și la organismele vegetale la care nu există un SN.

19.2. INTERRELAȚII NEUROENDOCRINE

Între sistemul nervos (SN) și sistemul endocrin (SE) există multiple interrelații.

1. Există *structuri nervoase care îndeplinesc rol endocrin* prin secreția unor hormoni: neuronii magnocelulari și parvocelulari din aria hipofiziotropă hipotalamică; medulosuprarenala, care poate fi considerată ca un imens ganglion simpatic modificat; sistemul neurosecretor caudal de la pești etc.

2. *Sistemul nervos controlează activitatea sistemului endocrin.* Acest control este foarte evident în cazul adenohipofizei, a cărei funcție este coordonată prin liberinele și statinele hipotalamice. Controlând funcția adenohipofizei, hipotalamusul reglează indirect și funcția tiroidei, corticosuprarenalelor și a gonadelor. SN afectează funcția și a altor glande endocrine. De pildă, glanda medulosuprarenală este controlată prin nervii splanhnici; sistemul renină—angiotensină este, de asemenea, controlat nervos etc.

3. La rândul lor, *hormonii exercită influență reglatoare asupra SNC.* De exemplu, acțiunea inhibitorie pe care o exercită hormonii tiroidieni, corticosuprarenalieni sau sexuali asupra secreției adenohipofizare se exercită, cel puțin parțial, prin efectul hormonilor asupra hipotalamusului, deci, a SN. De asemenea, hormonii acționează asupra neuronilor, inițiind sau modificând unele tipuri de comportamente instinctive. Un exemplu bine cunoscut este cel legat de declanșarea comportamentului sexual de către androgeni sau estrogeni. Hormanii tiroidieni, corticosuprarenalieni, gonadali etc. sunt indispensabili unei neuromorfogeneze normale și a supraviețuirii neuronilor din anumite zone nervoase (hipotalamus, măduva spinării etc.). Emotivitatea hipertiroidienilor este determinată de efectul hormonilor tiroidieni asupra excitabilității neuronale.

Relațiile neuroendocrine sunt importante și în timpul dezvoltării și maturizării organismului. S-a constatat că, cel puțin la unele specii de animale, expunerea creierului la acțiunea hormonilor înainte sau imediat după naștere modifică întregul tablou al secreției gonadotrope a adultului, având un puternic efect și asupra comportamentului lui sexual. De asemenea, apariția pubertății este controlată de SN.

În ultima perioadă de timp tot mai mulți cercetători înclină să considere sistemul nervos și sistemul endocrin ca un sistem unic = **sistem neuroendocrin,** în cadrul căruia se poate diferenția subdiviziunea nervoasă și cea endocrină, cu un număr de varietăți în cadrul fiecărei subdiviziuni. Prezentăm, mai jos, câteva dovezi suplimentare din care a rezultat această concepție.

Cu ajutorul metodelor imunocitochimice și chimice s-a constatat prezența unor hormoni secretați de hipotalamus (hormonii hipofiziotropi) nu numai la nivelul hipotalamusului ci și în alte zone encefalice, sau chiar în alte organe. Unii hormoni nu sunt secretați numai de neuroni ci și de celulele epiteliale ale glandelor endocrine.

Somatostatina. Descoperită inițial ca hormon hipofiziotrop, a fost identificată în terminațiile protoneuronilor ce deservesc sensibilitatea cutanată, unde acționează ca mediator chimic, iar celulele D din insulele pancreatice, care sunt celule endocrine, secretă, de asemenea, somatostatină, care reglează secreția altor hormoni pancreatici într-o manieră paracrină. De asemenea, somatostatina secretată de celulele D din mucoasa gastrointestinală exercită o puternică influență inhibitorie asupra diferitelor funcții gastrointestinale, acționând prin intermediul sistemului circulator sau paracrin.

Dopamina, care îndeplinește rolul prolactostatinei, deci al unui hormon, funcționează în diverse zone encefalice și ca neurotransmițător. Este foarte posibil ca această substanță să îndeplinească la nivelul SNC și un rol de mediator paracrin. De exemplu, transplantarea unor neuroni dopaminergici dintr-un creier fetal sau din medulosuprarenală în corpii striați ai subiecților cu boala Parkinson ameliorează boala. S-ar putea ca, în acest caz, dopamina secretată de neuronii transplantați să acționeze ca un mediator paracrin și nu ca neurotransmițător.

Gonadoliberina (LHRH) reprezintă, de asemenea, un polipeptid cu multiple roluri. Când este secretată de neuroni în sistemul vascular port-hipofizar, îndeplinește rolul unui hormon clasic. LHRH este secretată la nivelul gonadelor de către celulele endocrine tipice. La broască, LHRH a fost identificată la nivelul terminațiilor nervoase preaganglionare ale SN simpatic, îndeplinind rolul unui mediator paracrin.

Hormonii adenohipofizari. Unii dintre ei pot fi identificați și în celulele endocrine ale tractusului digestiv sau în diverși neuroni encefalici. De exemplu, proopiomelanocortina, molecula precursoare a ACTH-ului și beta-endorfinelor se găsește și în neuronii nucleului arcuat hipotalamic, care proiectează spre talamus sau mezencefal, iar prolactina, hormon adenohipofizar, se găsește și în unii neuroni mezencefalici.

Ocitocina și vasopresina — hormoni neurohipofizari secretați de hipotalamus — sunt produși și de celulele endocrine din testicule, ovare și corticosuprarenale. Acești hormoni au fost identificați și la nivelul terminațiilor unor neuroni din nucleul paraventricular, care proiectează în bulb și măduva spinării, servind ca neurotransmițători.

Din cele prezentate mai sus rezultă că separarea tradițională a sistemelor de control în sistem nervos și sistem endocrin nu mai poate fi menținută. Celulele neuroendocrine, care secretă același mesager chimic, prezintă o largă răspândire la nivelul organismului. În anumite zone aceste celule dezvoltă trăsăturile morfologice caracteristice celulelor glandulare, iar în alte zone dezvoltă trăsăturile caracteristice neuronilor,

secretând în ambele cazuri același mesager chimic. Substanțele secretate de neuroni pot servi ca *neurotransmițători,* iar mesagerii chimici, secretați atât de neuroni cât și de celulele glandulare, pot acționa ca *hormoni* sau ca *mediatori paracrini.*

19.3. NATURA HORMONILOR

Conform definiției clasice hormonii sunt *substanțe chimice,* secretate de către o celulă sau un grup de celule glandulare sau neurosecretoare specializate, care ajung prin difuzie sau sunt transportați pe distanțe variabile la țesuturile specifice asupra cărora acționează.

Sunt *eficace în doze infime.* Acțiunea lor reglatoare poate fi atât stimulatoare, cât și inhibitoare, încât termenul h o r m o n, care provine din limba greacă *(hormon)* și înseamnă „a excita", nu corespunde înțelesului etimologic. De asemenea, termenul e n d o c r i n a fost adoptat înainte de a se cunoaște semnificația adevărată a acestor mesageri chimici. La vertebrate glanda endocrină era considerată o glandă lipsită de canale excretoare și care își varsă produsul de secreție în sânge. În prezent sunt cunoscute secreții hormonale care sunt deversate în lichidul interstițial, prin intermediul căruia acționează asupra celulelor adiacente *(funcție paracrină),* sau chiar asupra celulelor care le-au dat naștere *(funcție autocrină).*

Primul hormon evidențiat a fost *secretina,* descoperită în 1902 de către B a v l i s s și S t a r l i n g, care au introdus și termenul de „hormon".

Unii hormoni, cum este cazul somatotropinei sau al hormonilor tiroidieni, influențează toate sau aproape toate celulele organismului, în timp ce alți hormoni acționează cu precădere asupra anumitor țesuturi. Țesutul care este influențat specific de către un hormon se numește *țesutul* sau *glanda-țintă.* De exemplu, glanda-țintă a corticotropinei este corticosuprarenala.

Din punct de vedere chimic, principalii hormoni pot fi: *1) peptidici* (tiroliberina, parathormonul, insulina etc.), *2) glicoproteici* (tirotropina, folitropina, lutropina etc.), sau care provin dintr-un aminoacid modificat (catecolaminele sau hormonii tiroidieni) și *3) sterolici,* reprezentați de steroizii secretați de corticosuprarenală, ovar, testicul și de derivați hidroxilați ai vitaminei D. Recent, acestui grup hormonal i s-au adăugat *prostaglandinele,* derivate din acidul arahidonic, care acționează ca hormoni locali.

19.4. MECANISMELE DE ACȚIUNE A HORMONILOR

Hormonii își exercită efectele fiziologice în urma interacțiunii cu receptori specifici. Acești receptori, care au fost descoperiți și studiați ca transductori biologici ai neurotransmițătorilor (v. *Receptorii metabotropi),* s-au dovedit ulterior că intervin și în transmiterea altor mesaje (endocrine, paracrine, neurocrine, farmacodinamice). Receptorii hormonali pot fi localizați pe membranele plasmatice sau intracelular (fig. 191).

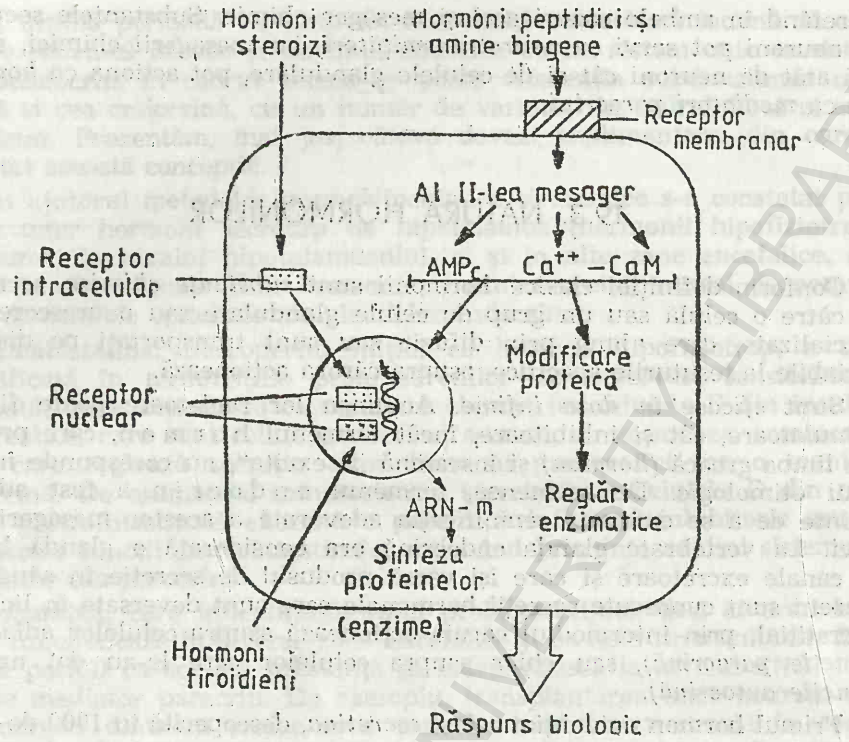


Fig. 191. Căile de acțiune a hormonilor:
CaM — calmodulina (după W e s t).

Hormonii peptidici hidrosolubili, de regulă, nu străbat membranele plasmatice ale celulelor-țintă, din care cauză acționează prin intermediul unor receptori membranari (fig. 191). Un grup de hormoni peptidici acționează prin intermediul *adenilatciclazei* și au ca mesager secund AMP_c (ACTH, TSH, LH, FSH, ADH, glucagonul, secretina etc) (v. fig. 22 și 192); un alt grup de hormoni peptidici acționează prin activarea turnover-ului fosfolipidelor membranare și au ca mesager secund Ca^{2+} și *calmoulina* (vasopresina, TRH, gonadoliberina etc.) (v. fig. 23, 24, 193) și, în sfârșit, un alt grup hormonal care nu se știe încă cum acționează: insulina, hormonul de creștere, prolactina, ocitocina etc.

Modul de apariție al AMP și mecanismul său de acțiune a fost prezentat cu ocazia tratării transmiterii sinaptice (v. fig. 22 și 192).

Hormonii care acționează prin *activarea turnover-ului fosfolipidelor* acționează printr-un sistem organizat similar sistemului adenilatciclazei. Hormonii respectivi interacționează cu receptorii specifici prezenți pe membranele plasmatice, iar complexul receptor-hormon activează *proteina reglatoare G* (GTP-dependentă) care, la rândul ei, activează *fosfolipaza C* (PLC). Sub acțiunea PLC activate se formează din *fosfoinozitoldifosfat* (PIP_2) *diacilglicerolul* (DAG) și *inozitoltrifosfatul* (IP_3), ambii compuși acționând ca „mesageri secunzi". În continuare, DAG stimulează *proteinkinaza C* (CK). Activarea CK prin DAG necesită prezența unui ofsfolipid (fosfatidilsirina) și a unui exces de Ca^{2+} eliberat din depozitele celulare (mitocondrii, reticul endoplasmic) sub acțiunea

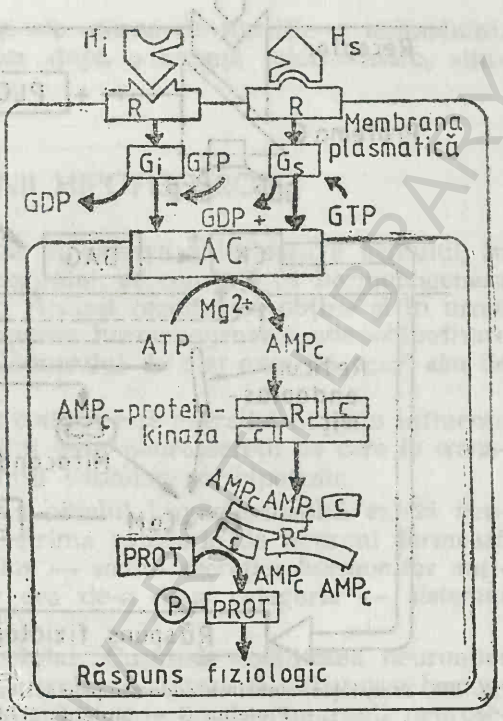


Fig. 192. Mecanismul de activare a proteinkinazelor dependente de AMP_c: H_i — hormon inhibitor; H_s — hormon stimulator; R — receptor hormonal; G — proteina GTP dependentă; AC — adenilatchinaza; R — unitate reglatoare și cele două unități catalitice a proteinkinazelor; $P—PROT$ — fosforilarea enzimei (după Exton).

IP_3. Calciul ionic din citosol se unește cu calmodulina, iar complexul CA-CaM acitvează atât proteinkinazele calmodulin-dependente, cât și CK. CK activată catalizează fosforilarea diferitelor proteine celulare, care sunt răspunzătoare de efectele metabolice ale hormonilor ce acționează pe această cale (v. fig. 193).

Hormonii steroizi sunt molecule care străbat cu ușurință membranele tuturor celulelor, dar determină efecte specifice numai la nivelul celulelor „dotate" cu receptori specifici acestui grup hormonal. *Receptorii* hormonilor sterolici *se află în citosolul* celulelor-țintă. După combinarea hormonului cu receptorul se activează receptorul din complexul hormon-receptor, ceea ce permite combinarea lui cu cromatina nucleară, locul de acțiune al hormonilor steroizi (fig. 194). Legarea complexelor hormon-receptor de acceptorii cromatinieni este urmată de activarea sau inactivarea unor gene specifice. Prin inducția transcripției genei respective se formează noi molecule de ARNm, care migrează în citoplasmă unde, în asociere cu ribozomii și alți factori esențiali, direcționează sinteza proteinelor specifice. Efectele caracteristice hormonilor steroizi se fac resimțite după o latență de câteva ore, timp necesar resintezei „de novo" a enzimelor care catalizează reacțiile unui anumit proces fiziologic.

Hormonii tiroidieni acționează prin cuplarea directă cu *receptorii localizați pe cromatina nucleară*, fără a fi necesară activarea prealabilă a receptorului la nivelul citoplasmei (v. fig. 191). Prin combinarea hormonului cu receptorul se declanșează sinteza unui ARN mesager specific, care codifică proteinele-enzime specifice răspunsului biologic. Modelul proteinelor induse de hormonii tiroidieni depinde nu numai de

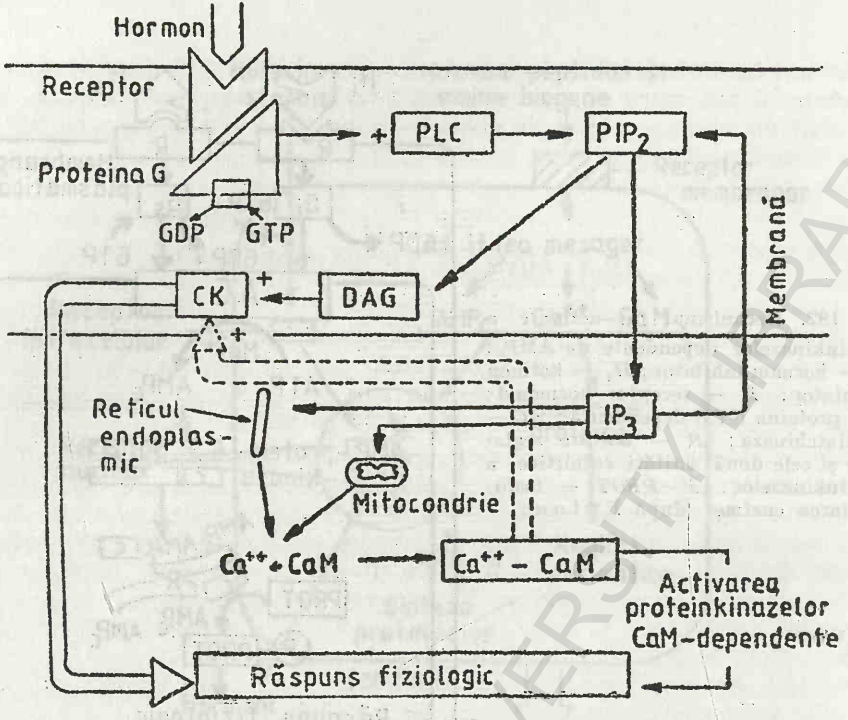


Fig. 193. Translația semnalului endocrin prin activarea turnoverului fosfolipidelor membranare. Proteina G — proteina GTP — dependentă: *PLC* — fosfolipaza C; *PIT*$_2$ — fosfoinozitoldifosfat; *DAG* — diacilglicerolul; *IP* — inozitoltrifosfat; *CK* — proteinkinaza C; *CaM* — calmodulina.

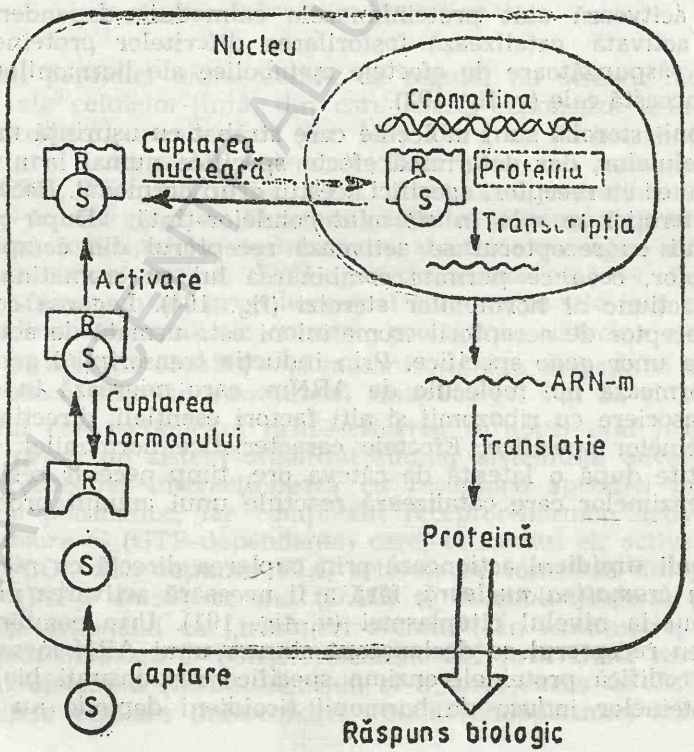


Fig. 194. Mecanismul de acțiune a hormonilor steroizi (*S*).

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

particularitățile celulei-țintă, ci și de starea de nutriție a animalului. Efectele hormonilor tiroidieni apar după o latență relativ mare, atingând nivelul maxim după 1—2 zile.

19.5. HORMONII HIPOFIZOTROPI

Dacă se transplantează hipofiza în camera anterioară a ochiului, în loja renală sau în alte părți ale corpului, se constată că hormonogeneza adenohipofizară scade foarte mult. Același rezultat se obține și în urma secționării tijei hipofizare. Diminuarea hormonogenezei adenohipofizare se datorează imposibilității hipotalamusului de a-și exercita rolul său de control.

În privința adenohipofizei acest control este exercitat nu prin influențe nervoase directe, ci prin intermediul unor neurosecreții pe care le transportă în adenohipofiză prin sistemul vascular porthipofizar.

Neurosecrețiile hipotalamice. La nivelul hipotalamusului există neuroni neurosecretori mari și mici. Prima categorie de neuroni formează *sistemul neurosecretor magnocelular* — sediul secreției *hormonilor antidiuretic* (ADH) și *oxitocinei*, iar cea de-a doua categorie — *sistemul neurosecretor parvocelular* (fig. 195).

Sistemul neurosecretor parvocelular. Cuprinde totalitatea neuronilor neurosecretori hipotalamici care controlează sinteza și eliberarea hormonilor adenohipofizari. Zona hipotalamică, care conține neuronii neurose-

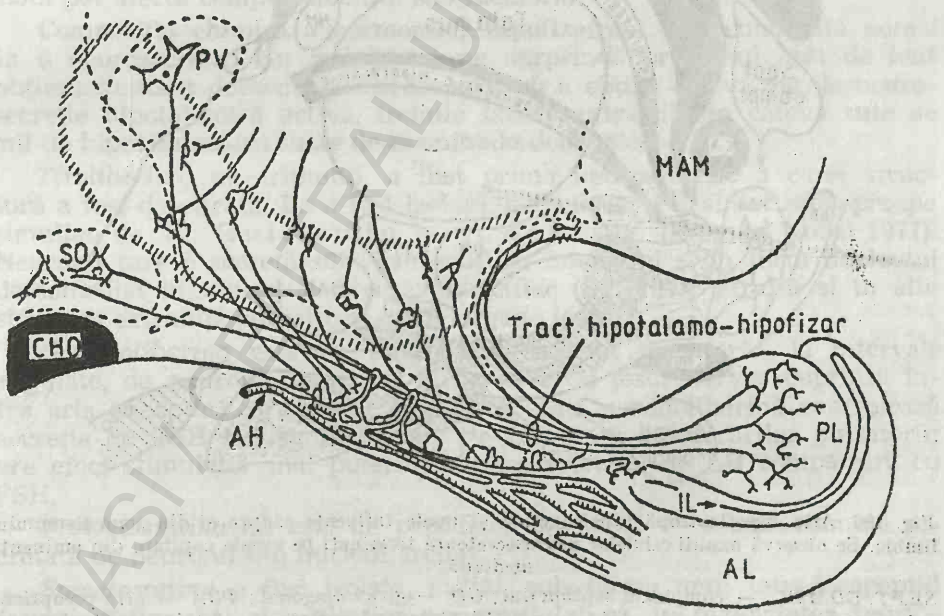


Fig. 195. Sistemul neurosecretor magnocelular și parvocelular: *CHO* — chiasma optică; *SO* — nucleul supraoptic; *PV* — nucleul paraventricular; *AH* — artera hipofizară superioară; *MAM* — corpii mamilari; *AL* — lob anterior; *PL* — lob posterior; *IL* — lob intermediar (după Halasz).

cretori parvocelulari, se numește *arie hipofizotropă* (Halász). Delimitarea ei nu a fost făcută cu precizie, dar se consideră că ea cuprinde *zona bazală a hipotalamusului median*, începând din planul frontal de la nivelul chiasmei optice până deasupra nucleului paraventricular (PVH), iar posterior se întinde până la nivelul anterior al corpilor mamilari (zona haşurată din figura 196).

Dacă se izolează aria hipofizotropă de restul SNC, dar se păstrează legăturile ei vasculare normale cu adenohipofiza, se constată că funcția adenohipofizei în condițiile de repaus se păstrează aproape normală (Halász; Hefco, Jitariu).

Neurosecreţiile neuronilor din aria hipofizotropă diferă între ele. Pentru fiecare hormon adenohipofizar există câte o neurosecreție hipotalamică cu rol stimulator, iar pentru unii hormoni au fost puse în evidență și neurosecreții inhibitorii. Deoarece se consideră că aceste neurosecreții ar avea numai rol de eliberare a hormonilor adenohipofizari, li s-a dat denumirea de *releasing factors* („factori eliberatori"). Ulterior, li s-a dat denumirea de *principii hipotalamice* (Martin) sau de *hormoni hipotalamici* (A. Schally) ori de *hormoni hipofizotropi*, iar din 1975, la recomandarea Comisiei de Nomenclatură Biochimică, s-au propus de-

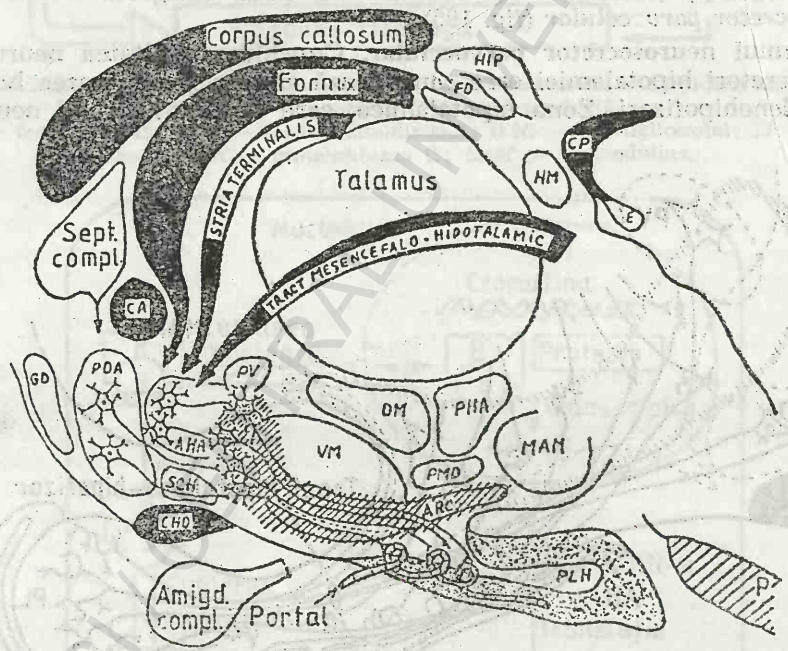


Fig. 196. Aria hipofizotropă hipotalamică și unele influențe asupra ei din zona sistemului limbic. Se observă axonii celulelor neurosecretoare terminați pe ansele capilare din eminența mediană:

SEPT. COMPL. — complexul septumului; *GD* — girus diagonal; *POA* — aria preoptică; *CA* — comisura anterioară; *AHA* — aria hipotalamică anterioară; *SCH* — nucleul suprachiasmatic; *PV* — n. paraventricular; *VM* — noventromedian; *CHO* — chiasma optică; *DM* — n. dorsomedian; *PHA* — n. hipotalamic posterior; *PMD* — n. premamilar dorsal; *ARC.* — n. arcuat; *MAM* — n. corpii mamilari; *Amigd. compl.* — complexul nucleilor amigalieni; *PLH* — lob posterior hipofizar; *P* — puntea; *HIP* — hipocamp; *FD* — fascia dentata; *CP* — comisura posterioară; *HM* — n. habenular median; *E* — epifiza.

numirile care se termină cu sufixul **liberina,** precedate de denumirea hormonului trop asupra căruia acționează, sau cu **statina,** în cazul în care hormonul hipofizotrop inhibă secreția unui anume hormon hipofizar.

Până în prezent au fost descoperite mai multe liberine și statine. Prezentăm, în cele ce urmează, denumirile lor actuale, urmate de prescurtările și denumirile vechi care se foloseau.

1. *Corticoliberina -CRH* sau *CRF:* hormonul eliberator de corticotropină și beta-lipotropină;
2. *Gonadoliberina-GnRH* sau *LHRH:* hormonul eliberator al gonadotropinelor folitropina *(FSH)* și lutropina *(LH):*
3. *Melanoliberina-MRF:* hormon eliberator al melanotropinei;
4. *Somatoliberina-GHRH* sau *GRF:* hormonul eliberator al somatotropinei;
5. *Prolactoliberina -PRM:* hormonul eliberator al prolactinei;
6. *Tiroliberina-TRH:* hormonul eliberator al tirotropinei;
7. *Melanostatina-MIH:* hormonul inhibitor al eliberării melanotropinei;
8. *Prolactostatina-PIF;* hormonul inhibitor al eliberării somatotropinei;
9. *Somatostatina-SRF* sau *SOT:* factorul inhibitor al eliberării somatotropinei.

În afara acțiunii lor de hormoni hipofizotropi, neuropeptidele hipotalamice pot funcționa ca neurotransmițători sau ca modulatori pre- sau postsinaptici ai activităților neuronale. De asemenea, unii din acești hormoni pot afecta comportamentul sau memoria.

Compoziția chimică a hormonilor hipofizotropi este cunoscută numai la 6 neurosecreții. Nu trebuie să ne surprindă progresul atât de lent obținut în acest domeniu, deoarece, pentru a obține câteva mg de neurosecreție hipotalamică activă, trebuie făcute extracții din câteva sute de mii de hipotalamusuri luate de la animale domestice.

Tiroliberina, un triptetid, a fost prima neurosecreție a cărei structură a fost descifrată. Ea a fost izolată, caracterizată și sintetizată aproape simultan de R. Guillemin și A. Schally (Premiul Nobel 1977). Neuronii care o secretă sunt cantonați în interiorul și în jurul nucleului dorsomedial hipotalamic și paraventricular (fig. 197); se află și în alte structuri extrahipotalamice și unele organe (cord).

Gonadoliberina este un decapeptid secretat pulsatoriu, la intervale regulate, de neuronii localizați într-o arie de țesut nervos cuprinsă între aria preoptică și nucleul arcuat. Aceeași gonadoliberină controlează secreția de FSH și LH, în funcție de frecvența descărcărilor pulsatorii; are efect stimulator mai puternic asupra secreției de LH comparativ cu FSH.

Prolactostatina nu este un peptid ci *dopamină* — o catecolamină secretată de neuronii din nucleul arcuat.

Somatostatina a fost izolată, inițial, sub forma unui tetradecapeptid (somatostatina 14), dar ulterior s-a constatat că, în majoritatea țesuturilor, există două forme de somatostatină: *somatostatina 14* și *somatostatina 28,* care reprezintă, probabil, molecula precursoare. Ambele forme sunt active. Neuronii neurosecretori sunt localizați în nucleul periventricular deasupra chiasmei optice.

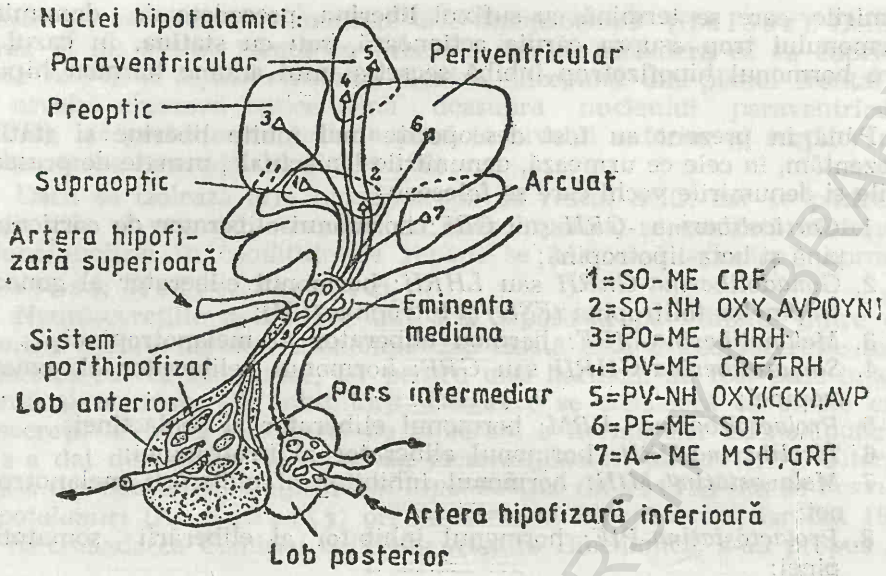


Fig. 197. Reprezentarea schematică a hipotalamusului și hipofizei umane, cu indicarea nucleilor hipotalamici ce conțin neuroni peptidergici care proiectează în hipofiză:
SO — n. supraoptic; *PO* — n. preoptic; *PV* — n. paraventricular; *PE* — n. periventricular; *A* — n. arcuat; *ME* — eminența mediană; *NH* — neurohipofiza; *OXI* — ocitocina; *AVP* — arginin-vasopresina; *DYN* — dinorfina; *CCK* — colecistochinina (pancreozimina); *SOT* — somatostatina (după Eccles).

Corticoliberina este un polipeptid din 41 aminoacizi (la oaie), având neuronii neurosecretori localizați în nucleul paraventricular hipotalamic, supraoptic și, probabil, hipotalamusul mediobazal. A fost evidențiată și în structuri extrahipotalamice.

Somatoliberina conține 40 sau 44 aminoacizi. Neuronii neurosecretori sunt localizați în nucleul arcuat.

Prolactoliberina este, de asemenea, un polipeptid cu structură încă neelucidată.

Liberinele hipotalamice, sintetizate la nivelul pericarionului neuronilor din aria hipofizotropă, sunt transportate prin axonii lor, care formează împreună *tractusul tubero-infundibular* (fig. 198) și depozitate în eminența mediană. Eminența mediană reprezintă o parte a neurohipofizei, care conține ansele capilare ale plexului capilar primar din sistemul porthipofizar. Ea se întinde de la baza ventriculului 3 *(V_3)* până la „pars tuberal" (infundibular) al adenohipofizei (v. fig. 198). La acest nivel neurosecrețiile, depozitate în terminațiile axonice sub forma granulelor cu miez dens, trec în spațiul perivascular, de unde străbat membrana bazală și pătrund în capilarele fenestrate din sistemul porthipofizar.

Ca structură, eminența mediană prezintă o zonă internă *(Zi)*, prin care trece tractusul hipotalamo-hipofizar și o zonă externă *(Ze)* sau palisadică *(Pal.)*. O parte din neuronii neurosecretori își varsă produsul de secreție în lichidul cefalorahidian *(LCR)* din V_3 de unde va fi transportat tot în sistemul vascular prin celule gliale speciale numite *tanicite*. Aceasta reprezintă o cale suplimentară de transmitere a informației de la hipotalamus spre adenohipofiză. Viteza de transmitere, în acest caz,

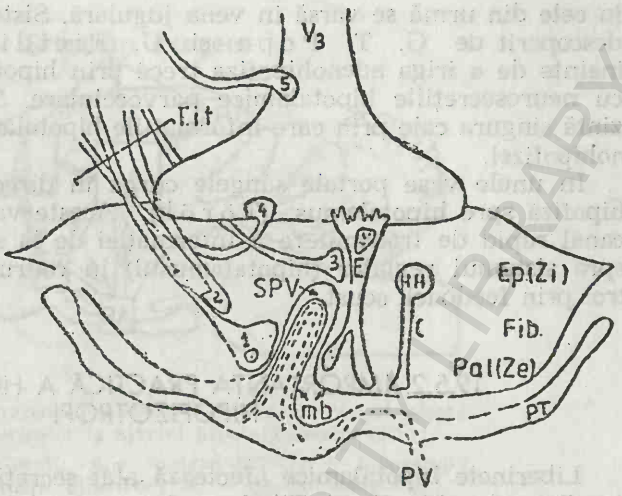


Fig. 198. Reprezentarea schematică a aranjamentului celulelor la nivelul eminenței mediane: *tit*—tractul tuberoinfundibular; *mb* — membrana bazală; *PV* — vase portale; *E* — tanicitate; *1, 5* — neuroni neurosecretori; *2* — neuronul reglator al neuronului secretor; *3* — neuronul reglator al tanicitelor; *Zi* — zona internă; *Ze* — zona externă a eminenței mediane; *HH* — tractul hipotalamo-hipofizar (după Knigge).

este mult mai lentă. Trebuie să subliniem că eminența mediană reprezintă numai locul de depozitare nu și de sinteză a neurosecreților parvocelulare; este deci un *organ neurohemal.*

19.5.1. SISTEMUL VASCULAR PORTHIPOFIZAR

La om, eminența mediană primește sânge din arterele hipofizare superioare, care provin din trunchiurile carotidelor interne. Din aceste artere, la nivelul eminenței mediane se formează anse capilare, care în totalitatea lor formează *primul plex capilar* al sistemului port. Ansele sunt drenate de *vase portale lungi,* care trec de-a lungul tijei hipofizare și care ajunse în hipofiză se capilarizează din nou, formând plexul capilar secundar (fig. 199). Sângele capilar drenează în canalele venoase, care

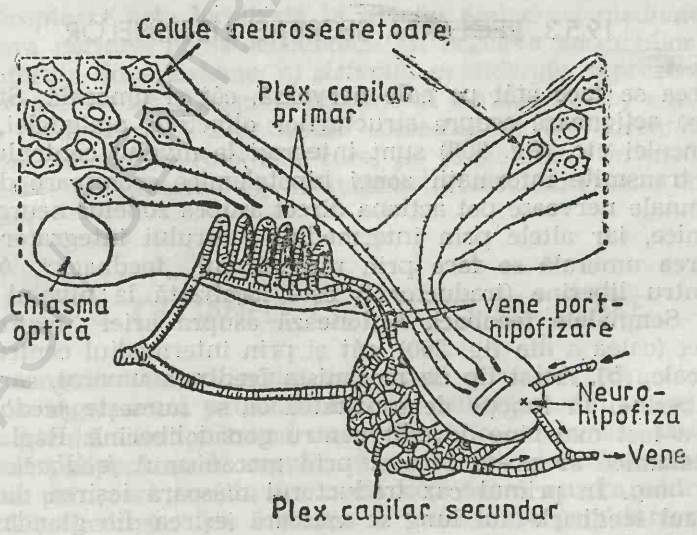


Fig. 199. Sistemul vascular porthipofizar.

în cele din urmă se varsă în vena jugulară. Sistemul porthipofizar a fost descoperit de G. T. Popa și U. Fielding (1930). Deci, sângele înainte de a iriga adenohipofiza trece prin hipotalamus, unde se încarcă cu neurosecreţiile hipotalamice parvocelulare. Sistemul vascular reprezintă singura cale prin care informaţiile hipotalamice sunt transmise adenohipofizei.

În unele vase portale sângele curge în direcţie inversă, adică de la hipofiză spre hipotalamus (Török). Aceste vase ar putea constitui un canal rapid de transmitere a informaţiei de la sistemul reglat(hipofiza) spre sistemul reglator (hipotalamusul) în cadrul mecanismului de control prin feedback scurt.

19.5.2. IMPORTANŢA PRACTICĂ A HORMONILOR HIPOFIZOTROPI

Liberinele hipotalamice afectează atât secreţia, cât și eliberarea hormonilor adenohipofizari. Fiind un domeniu relativ nou — prima liberină a fost descoperită în 1955 — aria lor de aplicare încă n-a fost bine precizată. Ele pot fi folosite pentru testarea funcţiei adenohipofizei și pentru corijarea unor maladii endocrine. Administrarea unor liberine poate fi făcută și „per os“ (de exemplu, TRH), dar este necesară o doză mai mare (10—20 mg).

A fost sugerată folosirea gonadoliberinei în zootehnie, în vederea sincronizării ciclului estral la un mare număr de animale, în scopul creșterii eficienţei însămânţărilor artificale.

S-a sugerat folosirea prolactostatinei în combaterea galactoreei și în tratarea cancerului mamar, deoarece prolactina pare a avea rol de promotor al cancerului mamar.

Unele boli (boala Parkinson), care sunt agravate de melanotropină, ar putea fi ameliorate prin folosirea melanostatinei.

19.5.3. REGLAREA SECREŢIEI LIBERINELOR

Reglarea se face atât pe cale nervoasă, cât și umorală. Stimulii externi, care acţionează asupra structurilor olfactive, amigdalei, hipocampului, pinealei etc. (fig. 200) sunt integraţi la nivelul centrului integrator care transmite informaţii zonei hipotalamice secretoare de liberine. Unele semnale nervoase pot acţiona direct asupra zonelor neurosecretoare hipotalamice, iar altele prin intermediul centrului integrator.

Reglarea umorală se face prin mecanismul „feedback“. Aria receptoare pentru liberine (traductorul) este localizată la nivelul eminenţei mediane. Semnalele feedback acţionează asupra ariei neurosecretoare atât direct (calea *a* din fig. 200), cât și prin intermediul centrului de integrare (calea *b*). Acest tip de mecanism feedback umoral, care reglează sinteza liberinei în funcţie de cantitatea ei, se numește *feedback ultrascurt*. El a fost mai bine dovedit pentru gonadoliberină. Reglarea secreţiei hipotalamice se poate face și prin mecanismul *feedback scurt* sau *feedback lung*. În primul caz traductorul măsoară ieșirea din hipofiză, iar în cazul feedback-ului lung se măsoară ieșirea din glanda periferică ţintă (fig. 201).

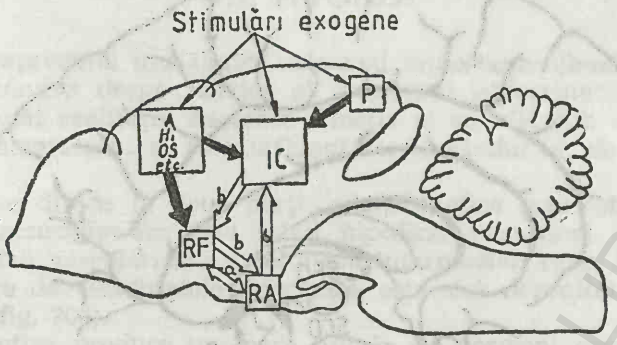


Fig. 200. Reprezentarea schematică a căilor ce pot afecta sinteza liberinelor la nivelul hipotalamusului (*RF*):
RA — traductorul; *A* — amigadala; *Hi* — hipocamp; *Os* — structurile olfactive; *IC* — centrul integrator; *P* — gl. pineală (după M a r t i n i).

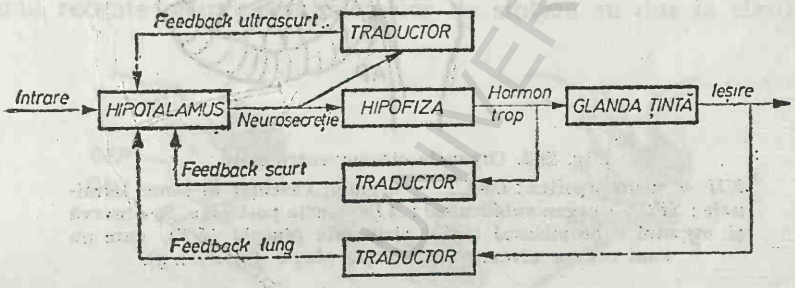
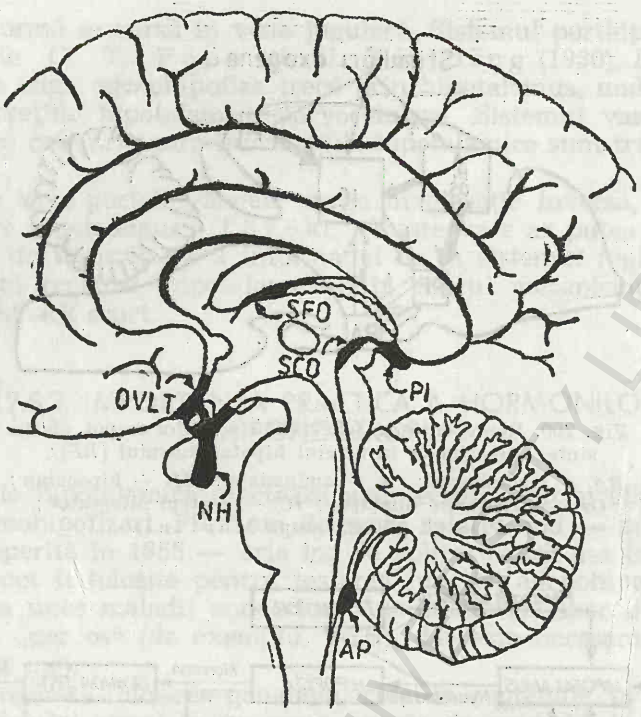


Fig. 201. Tipuri de conexiuni inverse implicate în reglarea sistemului endocrin.

Aria receptoare este localizată la nivelul eminenței mediane, care se află în afara barierei hematoencefalice. În reglarea hormonilor adenohipofizari intervin două sisteme: *a) sistemul peptidergic*, reprezentat de celulele nervoase ce sintetizează liberinele și statinele și *b) sistemul aminergic*, în care neuronii sintetizează catecolamine (noradrenalina, dopamina) și indolamine (serotonina) care, pe lângă rolul de mediator chimic, au și rol neurohormonal, modulând trecerea liberinelor în sistemul porthipofizar.

19.6. ORGANELE CIRCUMVENTRICULARE

Vasele asnguine ale creierului reprezintă o barieră hematoencefalică, prin care se îngreuiează pătrunderea unor substanțe din sânge în creier. Hormonii steroizi liberi pătrund cu ușurință în celula nervoasă, în timp ce hormonii polipeptizi, de regulă, nu străbat bariera hematoencefalică. Mecanismul prin care aceștia din urmă acționează asupra neuronilor nu este complet clarificat, dar unii din ei acționează prin intermediul organelor circumventriculare.



[Fig. 202. Organele circumventriculare:
NH — neurohipofiza; *OVLT* — organul vascular al lamei terminale; *SFO* — organ subfornical; *AP* — aria postrema. Se observă şi organul subcomisural (*SCO*) şi glanda pineală (*PT*), care nu sunt organe circumventriculare (după Ganong).

Organele circumventriculare sunt reprezentate prin 4 zone mici localizate în jurul ventriculelor III şi IV (fig. 202). Capilarele din zona acestor organe sunt fenestrate şi foarte permeabile, spre deosebire de alte zone cerebrale unde celulele capilarelor prezintă joncţiuni strânse între ele, ceea ce le imprimă un puternic caracter de impermeabilitate prin care îndeplinesc rolul barierei hematoencefalice. Prezenţa acestor capilare fenestrate, care înlătură bariera hematoencefalică, nu reprezintă un real pericol pentru celula nervoasă ancefalică, deoarece suprafaţa lor totală reprezintă o fracţiune redusă din suprafaţa totală a ţesutului cerebral.

Cele 4 organe circumventriculare sunt reprezentate prin: *1) neurohipofiză şi aria adiacentă a eminenţei mediane hipotalamice; 2) organul vascular al lamei terminale* (OVLT) de deasupra chiasmei optice; *3) organul subfornical,* localizat între coloanele fornixului de la nivelul orificiului Monroe şi *4) aria postrema,* localizată în zona obexului. Aceste organe prezintă a localizare „strategică" în vederea acţionării ca *zone chemoreceptoare declanşatoare.* De exemplu, angiotensina II, acţionând prin intermediul oraganului subfornical, declanşează ingestia hidrică, iar prin intermediul ariei postrema determină creşterea presiunii sanguine. Ea poate acţiona şi asupra OVLT, intensificând secreţia vasopresinei, iar prin intermediul eminenţei mediane intensifică secreţia ACTH-ului.

19.7. HIPOFIZA

Hipofiza reprezintă una dintre cele mai importante glande endocrine, considerată cândva drept „dirijor al orchestrei endocrine", ceea ce nu corespunde total realității, deoarece funcția ei se află sub controlul direct al hipotalamusului și este influențată, la rândul ei, de alte glande endoocrine.

Hipofiza se divide în două părți: **adenohipofiza** (sau lobul hipofizar anterior) și **neurohipofiza** (sau lobul hipofizar posterior). Între ele se află o zonă slab vascularizată numită **lob intermediar,** care, la mamifere, spre deosebire de vertebratele inferioare, este slab dezvoltată, iar la păsări lipsește (fig. 203).

Adenohipofiza produce un mare număr de hormoni care stimulează o serie de procese fiziologice și biochimice ale țesuturilor-țintă, unii din acești hormoni fiind foarte asemănători ca structură și acțiune cu hormonii secretați de placentă. Fiecare hormon adenohipofizar este secretat de celule adenohipofizare diferite, cu excepția celulelor corticotrofe care secretă atât ACTH, cât și beta-lipotropină (β-LPH) și a celulelor gonadotrofe care secretă ambele gonadotropine (folitropina și luutropina).

Studii recente asupra mecanismelor de sinteză au dus la clasificarea

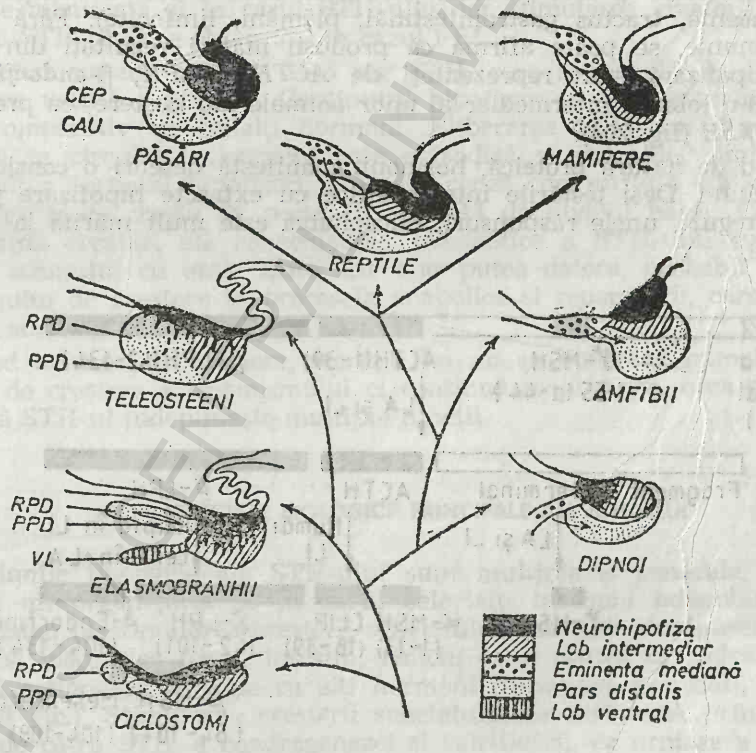


Fig. 203. Hipofiza în seria animală. Prezența săgeții de la nivelul eminenței mediane indică faptul că, începând cu dipnoii, la toate vertebratele legătura dintre hipotalamus și hipofiză se realizează prin sistemul circulator porthipofizar:

RPD — rostral pars distalis; *PPD* — proximal pars distalis; *Sv* — sac vascular (după Turner).

hormonilor adenohipofizari în 3 grupe: *1) hormoni glicoproteici; 2) hormoni somatomamotropi* și *3) familia proopiomelanocortinei (POMC).*

Hormonii glicoproteici. Se găsesc atât în adenohipofiză, cât și în placentă și derivă dintr-o moleculă primitivă comună. Acest grup hormonal, alcătuit din *tirotropină* (TSH), *gonadotropine* (FSH și LH) și *hormonul corionic gonadotrop placentar uman* (hCG) este prezent la toate mamiferele; la speciile inferioare pe scara evoluției se găsesc hormoni cu acțiuni similare.

Grupul hormonilor somatomamotropi. Este alcătuit din *somatotropină* și *prolactină* și sunt secretați de adenohipofiză și somatomamotropina placentară; au în comun mari asemănări structurale, care justifică suprapunerea unora din efectele lor biologice.

Familia proopiomelanocortinei. Celulele neurosecretoare ale nucleului arcuat hipotalamic și celulele corticotrofe și melanotrofe din lobii hipofizari anterior și, respectiv, intermediar, sintetizează o moleculă proteică mare numită *POMC.* Prin scinderea acesteia sub acțiunea enzimelor proteolitice rezultă peptide cu rol hormonal (ACTH, LPH, MSH) și alte peptide care acționează ca neurotransmițători sau neuromodulatori (endorfinele).

Evoluția POMC este diferită în lobul anterior hipofizar față de lobul intermediar și alte țesuturi periferice unde a fost evidențiată (creier, placentă, tractus gastrointestinal, plămâni, limfocite). Fără a intra în amănunte, se poate afirma că produșii majori rezultați din POMC adenohipofizară sunt reprezentați de *ACTH, β-LPH, β-endorfină,* iar la nivelul lobului intermediar al unor animale iau naștere, cu precădere, *α-* și *β-MSH* (fig. 204).

Fiind de natură proteică, hormonii manifestă deseori o considerabilă specificitate. Deși testările interspecifice cu extracte hipofizare provoacă, de regulă, unele răspunsuri, eficacitatea este mult mărită la speciile înrudite.

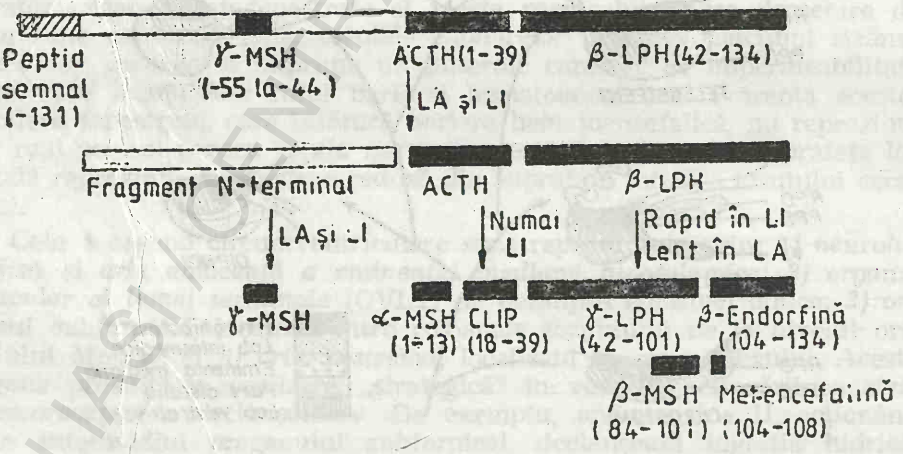


Fig. 204. Reprezentarea schematică a proopiomelanocortinei. În paranteze este indicată secvența aminoacidică a fiecărui fragment peptidic. Numerotarea aminoacizilor a fost făcută dinspre capătul *N* — terminal spre cel *C* — terminal:
LA și *LI* — lobii anterior și intermediar ai hipofizei; *CLIP* — peptidul corticotropin-like al lobului intermediar (după Ganong).

Sub aspect evolutiv, se pare că primele funcții ale adenohipofizei erau cele legate de reglarea metabolismului mineral (prolactina) și a melanoforilor (MSH). Celelalte funcții ale adenohipofizei au evoluat o dată cu fibrele neurosecretoare hipotalamice.

În cele ce urmează vom prezenta unele funcții ale hormonilor adenohipofizari.

19.7.1. SOMATOTROPINA (STH SAU GH)

Structura biochimică a STH prezintă unele diferențe interspecifice, ceea ce explică și diferențele în activitatea biologică. La om, STH este format dintr-un singur lanț de 191 aminoacizi, având 2 punți disulfidice, iar la maimuța rhesus polipeptidul este mai mare, având 4 legături disulfidice. STH-ul primatelor este activ la vertebratele inferioare, în timp ce STH-ul preparat de la mamifere neprimate nu este eficace la om sau maimuță. Este un exemplu de *efect hormonal „specific" speciei,* care nu este obligatoriu la toți hormonii adenohipofizari.

Secvența aminoacizilor din STH-ul uman este foarte asemănătoare cu cea a prolactinei (PRL), ceea ce explică unele asemănări funcționale ale acestor hormoni. De exemplu, acțiunea lactogenică (caracteristică PRL) se manifestă și în cazul STH-ului, iar stimularea creșterii (caracteristică STH-ului) se observă și în cazul PRL.

Hipofiza umană conține 3—5 mg STH, care reprezintă 4—10% din greutatea uscată a glandei. Conținutul hipofizar de STH este mult mai mare comparativ cu ceilalți hormoni. Eliberarea STH-ului din adenohipofiză în circulația sistemică este episodică și pulsatilă, similară cu cea a altor hormoni hipofizari, din care cauză concentrația plasmatică a STH-ului poate crește de peste 10 ori față de nivelul bazal. Cele mai importante creșteri ale concentrației plasmatice a STH-ului survin în timpul somnului cu unde lente. Ele s-ar putea datora, probabil, rolului hormonului de creștere în procesele anabolice și reparatorii, care au loc în perioada somnului.

Fiind hormon de creștere, secreția lui nu se limitează numai la perioada de creștere a organismului ci continuă toată viața, ceea ce sugerează că STH-ul îndeplinește multiple funcții.

19.7.1.1. EFECTELE BIOLOGICE PRINCIPALE ALE STH-ULUI

Acțiunile biologice ale STH-ului sunt multiple și generale, nelimitate la un organ-țintă ca în cazul celorlalți hormoni adenohipofizari. Ele constau în stimularea creșterii scheletului, țesutului conjunctiv, mușchilor și viscerelor (ficat, intestin, rinichi etc.), proces în cadrul căruia STH-ul acționează sinergic cu alți hormoni (tiroidieni, gonadali, adrenocorticali etc.). Stimularea creșterii scheletului se realizează prin accelerarea, de către STH, a condrogenezei și calcificării, ca urmare a intensificării miotice a cartilajelor de conjugare și depozitării calciului la nivelul osteoblastelor.

Importanța STH-ului în procesele de creștere este demonstrată de tulburările produse în cazul modificării secreției acestui hormon.

Insuficiența congenitală de secreție a STH face ca copiii să se nască cu greutatea și talia normale, dar după câteva luni încep tulburările de creștere care se accentuează în anii următori, creșterea lor fiind mult mai lentă comparativ cu cea a copiilor normali. Ca urmare apare un *nanism armonios*, dezvoltare musculară redusă, vârsta osoasă întârziată etc.

Hipersecreția de STH, dacă survine în perioada de creștere a organismului, exagerează creșterea scheletului, ceea ce duce la *gigantism*. Dacă hipersecreția survine după osificarea cartilajelor de creștere, are loc creșterea țesuturilor moi (piele, limbă, viscere etc.), reluarea creșterii oaselor scurte (mandibula, falangele etc.) și adeseori galactoree, realizând tabloul clinic al *acromegaliei*.

STH-ul are acțiune foarte slabă de stimulare a creșterii *„in vitro"*, efectele sale manifestându-se plenar doar *„in vivo"*. Aceasta sugerează că STH-ul ar acționa prin intermediul unui factor care, produs sub influența și controlul STH-ului, ar fi descărcat în sânge și ar fi răspunzător de efectele pe care le atribuim STH-ului; astfel s-a ajuns la descoperirea *somatomedinelor*, nume care sugerează că rolul lor principal constă în medierea efectelor somatice ale STH-ului.

Somatomedinele (SM) alcătuiesc un grup de factori celulari de creștere cu structură polipeptidică și greutate moleculară mică. Sediul principal al sintezei SM este ficatul. Probabil că și rinichiul produce SM, dar nu s-au adus încă dovezi concludente. În schimb, fibroblaștii umani și unele celule neoplazice și fetale produc SM. Au fost identificate mai multe SM din care sunt mai bine caracterizate doar două: *factori de creștere insulin-like I și II* (IGF = insulin-like growth factor). Secvența aminoacizilor la ambii factori insulinoizi de creștere a evidențiat omologii cu secvența proinsulinei, ceea ce explică efectele lor similare insulinei asupra creșterii.

Efectele biologice ale SM sunt inițiate de legarea lor de receptori specifici de pe suprafețele celulelor-țintă. Nu toate efectele sunt mediate de SM.

De exemplu, efectul STH-ului asupra *creșterii oaselor* este mediat de SM, în timp ce intensificarea transportului aminoacizilor prin membrele celulare nu este mediată de SM. De asemenea, sunt cunoscute procese fiziologice asupra cărora SM pot determina efecte inverse STH-ului.

Efectele stimulatoare asupra *creșterii somatice* se datorează activării proceselor de *sinteză proteică*. Sub acțiunea STH-ului concentrația aminoacizilor plasmatici scade, ca urmare a intensificării transportului intracelular al aminoacizilor și utilării lor în procesele de sinteză proteică mai ales în mușchi. De asemenea, STH-ul inhibă catabolismul proteinelor și utilizarea aminoacizilor în scop energetic.

Asupra *metabolismului lipidic* STH-ul stimulează hidroliza trigliceridelor din adipocite, urmată de creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași și glicerolului. Creșterea concentrației acizilor grași activează transportul lor în scop energetic, ceea ce determină un regim de cruțare a aminoacizilor și a glucozei ca material energetic. STH-ul limitează și sinteza trigliceridelor din glucoză, accelerând degradarea lipidelor. Dozele prea mari de STH provoacă o mobilizare excesivă de acizi grași care poate cauza *cetoza*, deoarece supraproducția de acetil-CoA, provenită din catabolismul acizilor grași, nu mai permite metabolizarea întregii cantități în ciclul Krebs și, ca urmare, o parte din acetil-CoA va lua calea sintezei corpilor cetonici.

Efectele STH-ului asupra *metabolismului glucidic* sunt de tip *anti-insulinic.* Sub influenţa STH-ului creşte glicogenoliza hepatică, scade transportul transmembranar al glucozei şi metabolizarea ei intracelulară. Prin toate aceste efecte STH-ul produce hiperglicemie, care stimulează secreţia insulinei. Hiperinsulinemia poate apărea şi ca urmare a acţiunii directe a STH-ului asupra celulelor beta-pancreatice. Acţionând timp îndelungat, STH-ul, prin mecanismele indicate mai sus, poate determina epuizarea celulelor beta-pancreatice, ceea ce poate duce la instalarea *diabetului zaharat* de origine hipofizară.

Efectele STH-ului asupra *metabolismului electroliţilor* constau în pozitivarea bilanţului Ca^{2+}, P^{---} şi Mg^{2+} şi retenţia de Na^{+}, K^{+} şi Cl^{-}. Sub acţiunea STH-ului creşte absorbţia intestinală a Ca şi P. La nivel renal, STH-ul diminuează excreţia urinară de Na^{+}, K^{+} şi Cl^{-} printr-o acţiune independentă de hormonii corticosuprarenalieni.

Trebuie subliniat faptul că creşterea organismului nu se află sub controlul exclusiv al STH-ului. În acest proces participă aproape întregul sistem endocrin, factorii genetici şi alimentaţia. O deosebită importanţă prezintă interrelaţia dintre STH şi hormonii tiroidieni. Administrarea simultan de STH şi hormoni tiroidieni produce un efect sinergic asupra creşterii. Chiar şi secreţia de STH este dependentă parţial de tiroidă; tiroidectomia determină scăderea cantităţii de STH.

STH-ul *creşte necesarul de vitamine* şi alte principii alimentare esenţiale creşterii. Dacă unui şobolan crescut într-un regim carenţat în vitamina A, B, acid pantotenic şi colină i se administrează STH, deficitul vitaminic se accentuează, iar şobolanul, în loc să crească, scade în greutate. De asemenea, în absenţa acizilor graşi esenţiali şi a unor aminoacizi, STH-ul devine ineficace în stimularea creşterii.

19.7.1.2. REGLAREA SECREŢIEI STH-ULUI

Se realizează prin mecanism feedback scurt. Hipotalamusul secretă două neurosecreţii reglatoare: *somatoliberina* şi *somatostatina,* ultima cu rol inhibitor (fig. 205).

Samotomedinele inhibă secreţia STH-ului atât prin inhibarea secreţiei somatoliberinei şi stimularea secreţiei somatostatinei, cât şi prin efectul inhibitor direct asupra celulelor somatotrofe hipofizare.

Ca factori stimulatori nespecifici ai secreţiei STH-ului intervin *hipoglicemia* insulinică şi cea de inaniţie, *hiperaminoacidemia* şi *hormonii tiroidieni.* Dintre aminoacizi, arginina este cea mai eficace şi perfuzia cu acest aminoacid se utilizează în clinică pentru explorarea funcţională a secreţiei hipofizare a STH-ului.

La om *stresul stimulează,* iar la şobolan reduce secreţia de STH. Efectul provocat de stres este mediat de neuroni noradrenergici. STH din plasmă creşte şi după administrarea de *catecolamine* şi *inhibitori beta-adrenergici, vasopresină* şi *dopamină.*

Corticoizii, inhibitorii alfa-adrenergici şi *creşterea* concentraţiei plasmatice a *acizilor graşi* determină scăderea concentraţiei plasmatice a STH-ului, iar scăderea acizilor graşi circulanţi stimulează secreţia de STH.

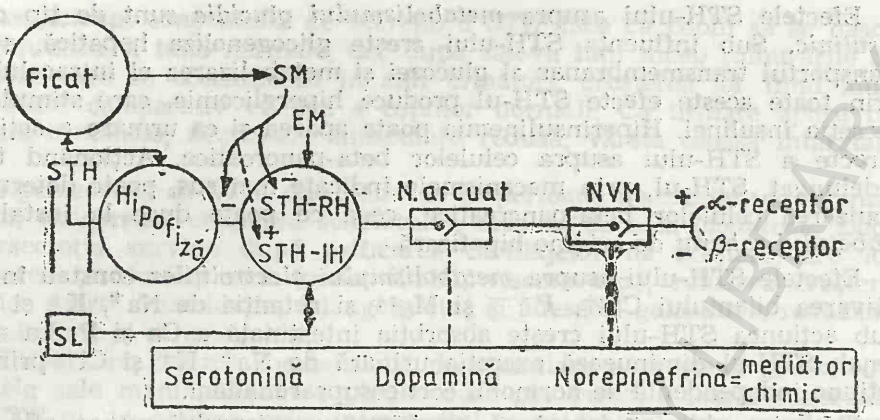


Fig. 205. Reglarea secreției hormonului somatotrop:
NVM — n. ventromedian; *EM* — eminența mediană; *STH — RH* — somatoliberina; *STH—IH* — somatostatina; *SM* — somatomedina; *SL* — sistem limbic (după Groot).

19.7.2. CORTICOTROPINA

Corticotropina sau *hormonul adrenocorticotrop* (ACTH) este un hormon format dintr-un singur lanț polipeptidic, alcătuit din 39 aminoacizi. ACTH apare prin proteoliza proopiomelanocortinei, sintetizată în celulele corticotrofe hipofizare, nuclelul arcuat hipotalamic etc. (v. fig. 204). De exemplu, concentrația ACTH-ului la nivelul nucleului arcuat hipotalamic și a zonei adiacente mediobazale a hipotalamusului este de numai circa 3 ori mai mică, comparativ cu a hipofizei. Activitaea biologică a ACTH-ului depinde de secvența primilor 20 aminoacizi, care este identică la toate animalele studiate. Diferențe interspecifice apar în secvența ultimilor 15 aminoacizi, care nu sunt necesari pentru determinarea efectelor biologice, dar se pare că au rolul de a stabiliza molecula. ACTH este activ indiferent de specia de la care provine, dar este antigenic la animalele de altă specie. Primii 13 aminoacizi ai ACTH se regăsesc în structura alfa-MSH, ceea ce explică efectele comune ale celor 2 hormoni de hiperpigmentare a tegumentelor.

Efectele biologice principale ale ACTH. Se exercită asupra celulelor zonei fasciculate a corticosuprarenalei, secretoare de glucocorticoizi. Paralel cu *activarea sintezei glucocorticoizilor*, ACTH *stimulează zona reticulată*, producătoare de hormoni androgeni și estrogeni și, în mai mică măsură, chiar zona glomerulară a corticosuprarenalei, care secretă mineralocorticoizi. ACTH *stimulează sinteza de ARN* și de proteine adrenaliene, ceea ce explică efectul trofic al hormonului și creșterea greutății glandei.

Efectele extraadrenaliene ale ACTH constau în *stimularea lipolizei* în adipocite, *activarea captării de glucoză și aminoacizi în mușchi* și *stimularea secreției de insulină; efectul melanocitostimulant* al ACTH este mai slab, comparativ cu hormonii lipotropi și MSH.

Reglarea scereției de ACTH. Se află sub controlul direct al hipotalamusului prin intermediul *corticoliberinei (CRH)* (fig. 206). Secreția

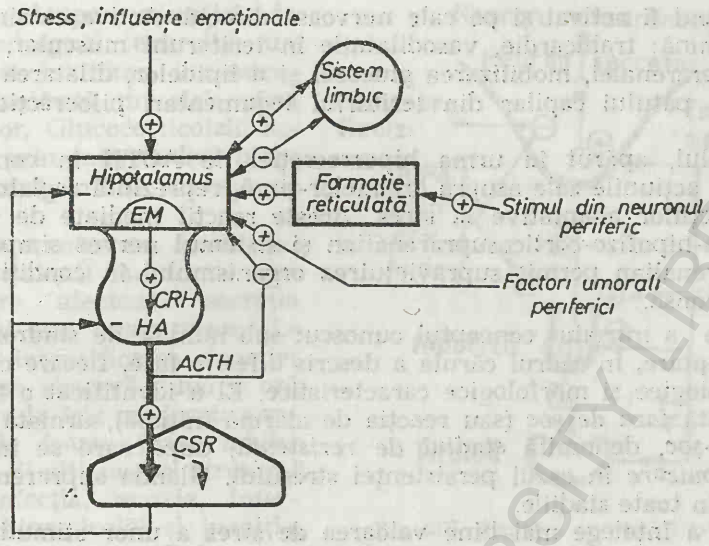


Fig. 206. Regalarea secreției de ACTH:
EM — eminența mediană; *CRH* — corticoliberina; *HA* — adenohipofiza; *CSR* — corticosuprarenale (după Teodorescu).

de ACTH se produce intermitent în decursul a 24 ore, existând 10—20 vârfuri secretorii, cauzate de existența unui ritm secretor al CRH, controlat de nucleii hipotalamici suprachiasmatici. Secreția maximă de ACTH se produce în perioada ultimelor ore de somn sau a primelor ore de veghe. Efectul CRH asupra secreției de ACTH este potențat de ADH.

Reglarea pe calea umorală se face prin *„feedback" lung și scurt,* receptorii pentru glucocorticoizi aflându-se atât la nivelul hipotalamusului, cât și al hipofizei (v. fig. 206). Se pare că efect inhibitor asupra axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian au și semnalele care provin de la *baroreceptori* prin nucleul tractusului solitar și *melatonina epifizară.* La om, adrenalina și noradrenalina nu intensifică secreția ACTH-ului.

O multitudine de stimuli pot induce secreția de ACTH, intensificând secreția corticosuprarenalei. Toți factorii fizici, psihici sau sociali care intensifică secreția corticosuprarenalei reprezintă, din punct de vedere biologic, *factori stresanți.* Ca exemple de factori stresanți pot fi citați: expunerea organismului acțiunii vaporilor de eter, frigului, căldurii, șocului electric, traumelor fizice, violenței, rezolvarea mentală a unor probleme dificile sau stările psiho-emoționale.

În toate reacțiile stresante participă sistemul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian. Dacă avem în vedere că hipotalamusul este controlat de alte structuri nervoase, modul de răspuns poate fi modificat în multe privințe: *sistemul limbic* exercită atât efecte stimulatorii, cât și inhibitorii asupra sistemului menționat. De asemenea, s-a constatat că o recompensă sau o plăcere inhibă axa menționată, în timp ce pedeapsa sau neplăcerea o activează.

Descărcările de ACTH, provocate de stresuri fizice sau chimice, sunt mediate de formația reticulată și alte căi nociceptive.

CRH-ul eliberat în condiții de stres, paralel cu activarea secreției de ACTH, intensifică activitatea sistemului vegetativ simpatic, acesta din

urmă putând fi activat și pe cale nervoasă directă. Activarea simpaticului determină: trahicardie, vasodilatație în teritoruhl muscular, secreția medulosuprarenalei, mobilizarea glucozei și a lipidelor, dilatarea pupilei, constricția patului capilar din teritoriul tegumentar, piloerecție, hiperpnee.

Cortizolul, apărut în urma hipersecreției de ACTH în condiții de stres, prin acțiunile sale asupra organelor-țintă, reprezintă reglatorul major al reacțiilor adaptative la stres. Aceste reacții mediate de sistemul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian și sistemul nervos simpatic-medulosuprarenalian permit supraviețuirea organismului în condiții de solicitare intensă.

Selye a introdus conceptul cunoscut sub numele de **sindrom general de adaptare,** în cadrul căruia a descris diferite faze, fiecare cu modificări fiziologice și morfologice caracteristice. El a identificat o fază inițială numită *faza de șoc* (sau reacția de alarmă inițială), urmată de *faza de contra-șoc,* denumită *stadiul de rezistență,* după care se instalează *faza de epuizare* în cazul persistenței stresului. Glanda suprarenală este implicată în toate stadiile.

Pentru a înțelege mai bine valoarea de stres a unor stimuli, redăm rezultatele unor experiențe care au arătat că hiperactivarea sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, care apare la șobolan în urma mutării acestuia din cușca în care era obișnuit într-o cușcă vecină identică, era de aceeași amplitudine care apare în urma șocării electrice a șobolanului.

Estrogenii, insulina sau preparatele tiroidiene intensifică secreția de ACTH.

19.7.3. TIROTROPINA (TSH)

Funcția tirotropă a fost evidențiată la toate clasele de vertebrate. Tirotropina (TSH) este o glicoproteină cu greutate variabilă în funcție de specie. Cu toate acestea, hormonii respectivi s-au dovedit activi și la om.

Efectul principal al TSH se manifestă asupra *tiroidei,* unde controlează toate etapele sintezei și secreției hormonilor tiroidieni, care vor fi tratate cu ocazia prezentării glandei tiroide.

TSH posedă și o acțiune *extratiroidiană,* care se exercită asupra țesutului adipos în sens lipolitic.

Acțiunea TSH hipofizar este dublată, mai ales la hipertiroidieni, de LATS (factor stimulator tiroidian cu acțiune de lungă durată). Acesta are origine limfocitară, deoarece se găsește și în sângele animalelor hipofizectomizate. LATS reprezintă un anticorp împotriva receptorilor TSH-ului.

Reglarea secreției TSH se realizează printr-un mecanism „feedback" lung; mecanismul „feedback" scurt are importanță biologică redusă (fig. 207).

Tiroliberina (TRH) este un tripeptid produs și pe cale sintetică (Guillemin, Schally); secreția este reglată printr-un mecanism monoaminergic, deoarece noradrenalina stimulează secreția.

Sinteza și secreția TSH sunt inhibate de somatostatină, dopamină și colecistochinină, care acționează atât asupra hipofizei, cât și a hipotala-

musului. Asupra secreției de TSH androgeni exercită un slab efect inhibitor, iar estrogenii manifestă un slab efect stimulator. Glucocorticoizii, acționând prin intermediul hipotalamusului, inhibă secreția de TSH.

La homeoterme, unul din cei mai potenți factori de mediu care afectează secreția TSH-ului este *temperatura*. La șobolan, intensificarea funcției tiroidei se observă după o oră de ședere la frig moderat; temperaturile foarte joase inhibă secreția. Și alți factori stresanți fizici (infecția, anoxia, intervenția chirurgicală) și inanițiа, condiții care intensifică secreția de ACTH, manifestă un efect inhibitor asupra secreției de TSH, probabil, prin efectul inhibitor al glucocorticoizilor. Se pare că stresurile de lungă durată determină hipertiroidism.

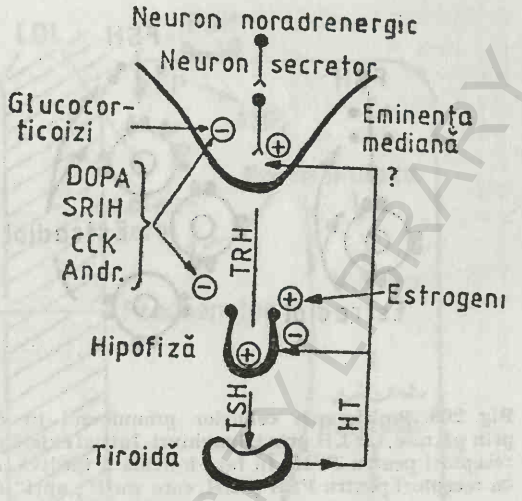


Fig. 207. Reglarea secreției tirotropinei: *TRH* — tiroliberina; *HT* — hormonii tiroidieni; *SRIH* — somatostatina; *CCK* — colecistochinina; *Andr.* — hormonii androgeni.

În decursul unei zile secreția de TSH este „pulsatilă", producându-se și unde secretorii de amplitudie redusă, care durează 1—2 ore. Au fost evidențiate și variații circadiene (mai slabe comparativ cu alți hormoni adenohipofizari): valorile plasmatice ale TSH încep să crească înainte de somn, ating nivelul maxim la miezul nopții după care scad progresiv în cursul zilei.

19.7.4. HORMONII GONADOTROPI

Din adenohipofiză au fost izolați 3 hormoni cu acțiune asupra gonadelor și, prin intermediul acestora, asupra dezvoltării aparatului genital, caracterelor sexuale și secreției de lapte. Cei 3 hormoni sunt: **folitropina** (sau hormonul foliculostimulant — FSH); **lutropina** sau hormonul luteinizant (LH) și **prolactina.** La om, prolactina nu are rol gonadotrop.

Funcția principală a FSH și LH constă în stimularea gonadelor, a gametogenezei și a secreției de hormoni sexuali gonadali. În aceste procese, cei 2 hormoni acționează sinergic: *la femeie,* FSH este răspunzător în primul rând de dezvoltarea și maturația foliculului și de stimularea secreției de estrogeni de către folicul, iar LH este responsabil de stimularea țesutului interstițial, de ovulație și formarea corpului galben. La multe specii de animale, inclusiv la om, LH stimulează secreția progesteronului de către corpul galben; *la bărbat,* FSH controlează spermatogeneza și dezvoltarea canaliculelor seminifere, iar LH, producția de testosteron de către celulele lui Leydig. Descriem mai jos unele detalii ale acestor procese.

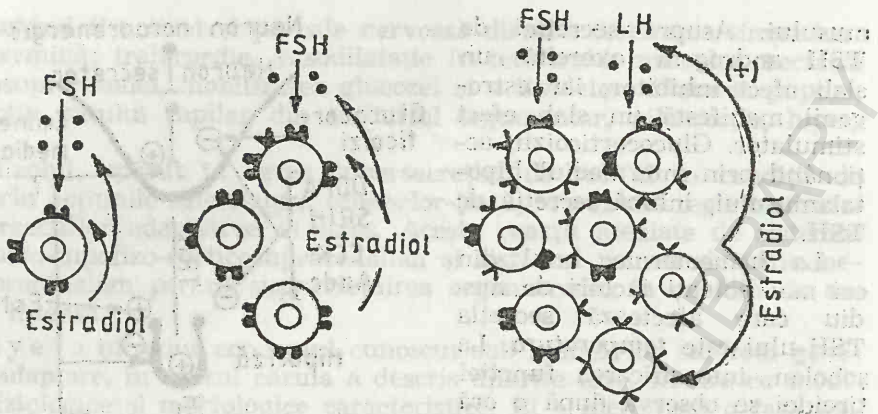


Fig. 208. Proliferarea celulelor granuloasei în decursul fazei foliculare. FSH este indicat prin pătrate, iar LH prin triunghiuri. Inițial există puține celule granuloase prevăzute numai cu receptori pentru FSH. În faza foliculară tardivă apare un număr mare de celule prevăzute cu receptori pentru FSH și LH, care vor fi „apți" de a declanșa secreția explozivă de LH și FSH în faza ovulatorie.

Efectul FSH și LH asupra dezvoltării foliculului ovarian. La nivelul ovarului, receptorii pentru FSH se află numai în celulele granuloasei foliculului. Sub acțiunea FSH celulele granuloasei secretă estrogeni care, împreună cu FSH, contribuie la proliferarea celulelor granuloasei (fig. 208).

Înainte de a se forma antrul foliculului (folicul cavitar), receptori pentru LH se găsesc numai la nivelul tecii interne și a stromei. LH stimulează aceste celule care sintetizează hormoni steroizi și, în prezența unor cantități mărite de LH, poate cauza hipertrofia ovarului.

Dezvoltarea foliculului depinde de producerea estradiolului, care acționează în interiorul foliculului într-un mod autocrin sau paracrin. Estradiolul induce proliferarea celulelor granuloasei și crește sensibilitatea lor la FSH. Deoarece estradiolul proliferează numărul celulelor granuloasei și sensibilitatea lor la FSH, el reprezintă un amplificator puternic al efectelor FSH. De asemenea, estradiolul intensifică proliferarea celulelor tecii interne. Aceste „evenimente" reprezintă un sistem *feedback pozitiv local*, care permite foliculului să secrete cantități tot mai mari de estradiol și să-l facă tot mai sensibil la FSH. În acest mod extradiolul își intensifică propria secreție. Sub acțiunea estrogenilor și a FSH, celulele granuloasei sintetizează receptori și pentru LH. Aceasta face ca celulele granuloasei din foliculul preovulator să devină sensibile și la LH (v. fig. 208).

Efectul FSH și LH asupra producerii de estradiol. Sinteza estrogenilor este un proces complex în care participă atât ambele gonadotropine, cât și celulele granuloasei și ale tecii interne. Deși celulele tecii și ale granuloasei pot sintetiza individual cantități reduse de estrogeni, pentru secreția optimă de hormoni este necesară „cooperarea" ambelor tipuri de celule. După cum rezultă din figura 209, ca urmare a acțiunii LH, celulele tecii interne produc cantități mari de androgeni care reprezintă precursori ai estrogenilor, dar din cauza unor cantități reduse de aromatază — enzimă ce catalizează conversia androgenilor în estrogeni — teaca internă secretă cantități reduse de estrogeni. Sub influența FSH androgenii produși de teaca internă pot fi transformați cu ușurință în

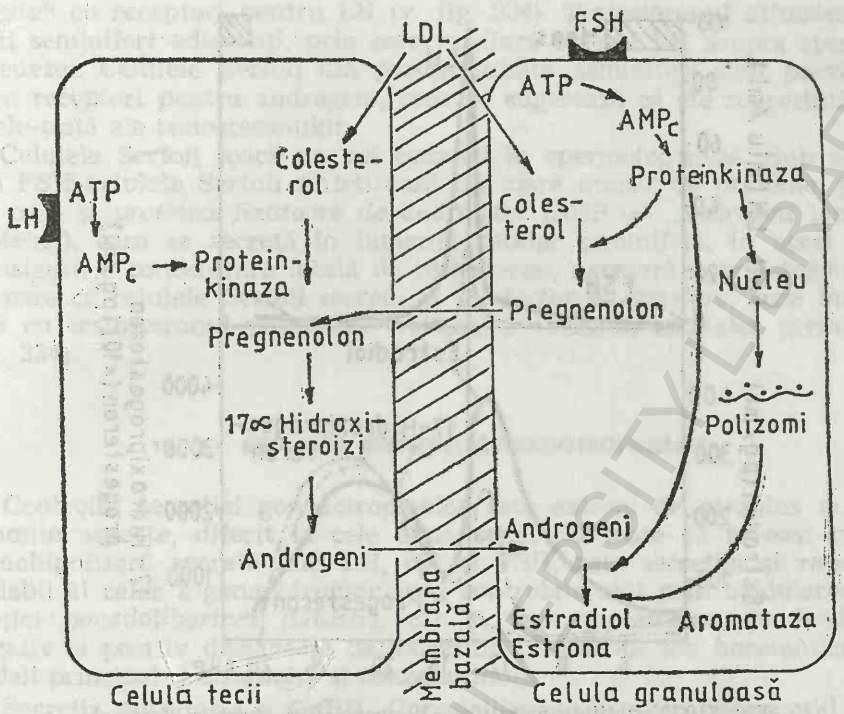


Fig. 209. „Cooperarea" celulelor tecii și ale granuloasei în sinteza estrogenilor: celulele tecii sintetizează, cu precădere, androgeni; celulele granuloasei produc conversia androgenilor în estrogeni sub acțiunea aromatazei:

LDL — lipoproteine cu densitate scăzută.

estrogeni la nivelul celulelor granuloasei (v. fig. 209). În felul acesta, prin participarea ambelor tipuri de celule, stimulate fiecare de gonadotropine proprii, se produc cantități adecvate de estrogeni, care asigură dezvoltarea foliculului. De aici rezultă că dezvoltarea foliculului necesită prezența atât a FSH, cât și a LH.

Efectul FSH și LH asupra ovulației. LH reprezintă semnalul fiziologic al ovulației. Concentrația sanguină a LH crește brusc cu circa 16—24 ore înainte de ovulație (fig. 210). Dozele mari de FSH pot, de asemenea, determina ruperea foliculului, urmată de expulzarea ovulului, dar în condiții normale nu se obține concentrația necesară de FSH.

O dată cu apropierea foliculului de momentul ovulației, el acumulează lichid folicular. Totuși, presiunea lichidului intrafolicular nu crește, deoarece peretele foliculului devine, treptat, tot mai extensibil din cauza enzimelor hidrolitice, care digeră rețeaua de colagen și alte proteine ale matriței intercelulare; „digestia" se datorează LH, care declanșează secreția de către granuloasă a unui activator al plasminogenului, sub acțiunea căruia se va elibera *plasmina* (enzima proteolitică activă) din plasminogenul prezent în lichidul folicular. Acest proces are un rol important în ruperea foliculului.

Tot sub acțiunea LH celulele granuloasei foliculului preovulator secretă *progesteron și prostaglandine*. Dacă se blochează sinteza acestor 2 hormoni nu se produce ovulația, ceea ce sugerează că progesteronul și

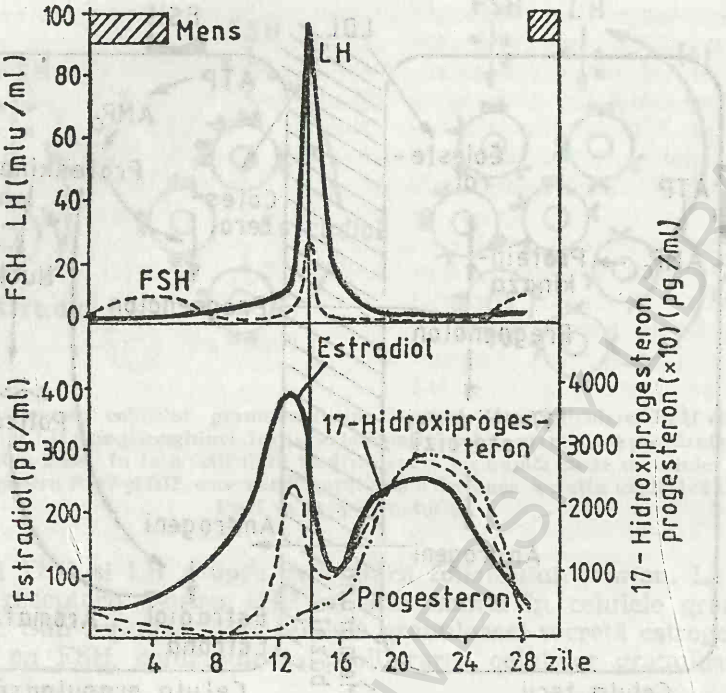


Fig. 210. Variațiile concentrației hormonale din sânge în decursul unui ciclu menstrual normal. Ovulația este indicată prin linia verticală de la mijloc.

prostaglandinele joacă un rol esențial în acest proces. Prostaglandinele pot activa elementele contractile din peretele foliculului, ceea ce va facilita expulzarea ovulului și formarea corpului galben.

Efectul FSH și LH asupra corpului galben. Capacitatea hormonului LH de a induce formarea corpului galben a stat la baza originii numelui său. Uneori „luteinizarea" poate avea loc și în absența ovulației, care poate constitui cauza infertilității unor femei la care, în rest, ciclul reproducător se desfășoară normal. Menținerea funcției secretorii a corpului galben (progesteron și estrogeni) este determinată de prezența LH; deci, LH are efect luteotropic. Corpul galben are o durată limitată și, după circa o săptămână, devine, treptat, mai puțin sensibil la LH și, în final, regresează, transformându-se în corpul alb. Estradiolul și prostaglandinele F_2^{α}, secretați de corpul galben, grăbesc procesul de luteoliză.

Efectul FSH și LH asupra spermatogenezei. Spermatogeneza este controlată atât de FSH, cât și de LH. Dacă la animalele hipofizectomizate sau imature se administrează numai FSH, se produce creșterea testiculelor și se inițiază spermatogeneza. Celulele Sertoli prezintă receptori pentru FSH. FSH este indispensabil pentru inițierea spermatogenezei în perioada pubertății. Meioza nu are loc până când epiteliul germinativ al tubilor seminiferi nu a fost stimulat atât de FSH, cât și de testosteron; o dată inițiată, spermatogeneza poate continua numai sub acțiunea dozelor mari de testosteron sau LH.

Efectul LH asupra spermatogenezei se limitează la stimularea secreției testosteronului de către celulele Leydig, celule unice testiculare „pre-

văzute" cu receptori pentru LH (v. fig. 234). Testosteronul difuzează în tubii seminiferi adiacenți, prin care mediază efectul LH asupra spermatogenezei. Celulele Sertoli din pereții tubilor seminiferi sunt prevăzuți și cu receptori pentru androgeni, ceea ce sugerează că ele reprezintă celulele-țintă ale testosteronului.

Celulele Sertoli joacă un rol esențial în spermatogeneză. Sub acțiunea FSH celulele Sertoli sintetizează un mare număr de proteine, printre care și *proteina fixatoare de androgeni* (ABP = „androgen binding protein"), care se secretă în lumenul tubilor seminiferi. În acest mod se asigură o concentrare locală de testosteron, necesară spermatogenezei. Se pare că celulele Sertoli secretă și un *factor de creștere*, care împreună cu testosteronul pot regla mitoza și meioza celulelor germinale (fig. 234).

19.7.4.1. REGLAREA SECREȚIEI GONADOTROPINELOR

Controlul secreției gonadotropinelor este extrem de complex și, sub anumite aspecte, diferit la cele două sexe. Cu toate că aceeași celulă adenohipofizară secretă atât LH, cât și FSH, rata secreției și raportul variabil al celor 2 gonadotropine sunt controlate atât prin modularea secreției *gonadoliberinei (GnRH)*, cât și prin mecanisme de feedback negativ și pozitiv declanșate de variațiile plasmatice ale hormonilor gonadali principali (estradiolul și testosteronul).

Secreția pulsatorie a GnRH. Gonadoliberina este un decapeptid produs în special de nucleul arcuat, care proiectează în sistemul vascular porthipofizar. Unii axoni gonadoliberinergici proiectează și în alte zone encefalice prin care ar putea media unele aspecte ale comportamentului sexual. Secreția GnRH în sistemul porthipofizar nu se face în mod continuu, ci sub forma unor salve secretorii (pulsuri secretorii), care se repetă la circa 1—3 ore. Durata unui puls secretor este de câteva minute. Aceste descărcări ritmice sunt esențiale pentru activitatea sistemului hipofizo-gonadal. De exemplu, dacă la o maimuță la care nucleul arcuat a fost lezat se perfuzează în mod continuu GnRH, secreția hipofizară de FSH și LH nu se restabilește, în timp ce perfuzia intermitentă a GnRH normalizează atât secreția gonadotropinelor, cât și mecanismul feedback al steroizilor. Se pare că expunerea continuă a celulelor gonadotrofe hipofizare acțiunii GnRH *desensibilizează receptorul* de GnRH, ceea ce face ca ele să nu mai reacționeze la GnRH.

Secreția pulsatorie necesită sincronizarea descărcării multor neuroni, care trebuie să se afle în conexiune reciprocă. Deoarece secreția pulsatorie a GnRH se menține după izolarea mecanică a hipotalamusului bazal median de restul SNC, aceasta sugerează că generatorul de pulsuri secretorii este cantonat chiar la nivelul nucleului arcuat.

Reglarea secreției prin mecanism feedback la femei. Secreția FSH FSH este controlată printr-un mecanism feedback independent de secreția LH. Deși castrarea este urmată de hipersecreția ambelor gonadotropine, administrarea testosteronului normalizează numai secreția de LH. În caz de *criptorhidism* (nedescinderea testiculelor în scrotum), care provoacă lezarea epiteliului germinativ, fără afectarea celulelor Leydig producătoare de testosteron, concentrația plasmatică a testosteronului și a LH este normală, în timp ce concentrația FSH este crescută. De aici

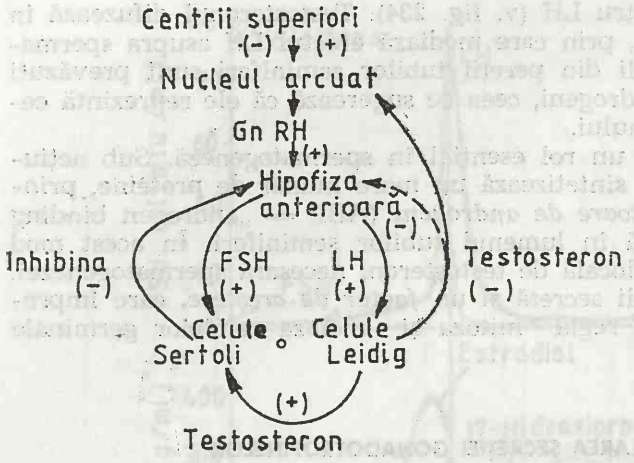


Fig. 211. Reglarea prin feedback a funcției testiculare. Prin *linie punctată* este indicat efectul incomplet dovedit.

rezultă că testosteronul furnizează semnalul feedback de reglare a secreției LH. Reglarea secreției de FSH se realizează prin semnalul feedback furnizat de *inhibină*, secretată de celulele Sertoli din canalele seminifere. După cum rezultă din figura 211, testosteronul, care acționează și la nivelul testiculului, unde amplifică efectul FSH, ajunge pe cale sanguină la nivelul hipotalamusului, determinând un efect feedback negativ, în special prin diminuarea frecvenței descărcării pulsatile a GnRH. Testosteronul se pare că diminuează și amplitudinea descărcări iGnRH și, probabil, secreția de LH prin acțiunea și asupra hipofizei, nu numai a hipotalamusului. Dozele mari de testosteron pot bloca secreția ambelor gondadotropine. Inhibina, prin acțiunea asupra hipofizei, blochează numai secreția de FSH.

Reglarea secreției prin mecanism feedback la femei. Secreția FSH și LH se află, de asemenea, sub controlul GnRH, secretat pulsatoriu de neuronii nucleului arcuat și a ariei preoptice mediane. După ovariectomie sau menopauză, ca urmare a absenței steroizilor ovarieni, concentrația sanguină a FSH și LH crește de 5—10 ori. Dacă se administrează doze mici de estrogeni la subiecții cu ovarele intacte, se produce inhibarea secreției gonadotropinelor, urmată de sistarea dezvoltării foliculului ovarian (fig. 212). Spre deosebire de estrogeni, progesteronul nu poate diminua singur concentrația FSH și LH la femei în menopauză, dar poate acționa sinergic cu estrogenii, inhibând secreția gonadotropinelor. În faza foliculară *inhibina* secretată de celulele granuloase poate determina un grad de inhibare a secreției FSH, dar importanța ei la femei rămâne, încă, neelucidată. Creșterea concentrației FSH, care se înregistrează la sfârșitul fazei luteale, și care va iniția un nou ciclu ovarian, se datorează scăderii concentrației estrogenilor și a progesteronului în această fază (v. fig. 210). În faza foliculară și luteală, concentrația steroizilor este suficientă pentru a inhiba secreția LH.

Spre sfârșitul fazei foliculare (v. fig. 212), concentrația plasmatică a estrogenilor atinge un nivel critic ce va declanșa secreția explozivă a LH și FSH, care precede ovulația. Acest proces poate fi considerat ca un exemplu de feedback pozitiv, deoarece LH stimulează secreția de estrogeni care, la rândul lor, intensifică și mai mult secreția LH-ului. După cum rezultă din figura 210, creșterea concentrației progesteronului în

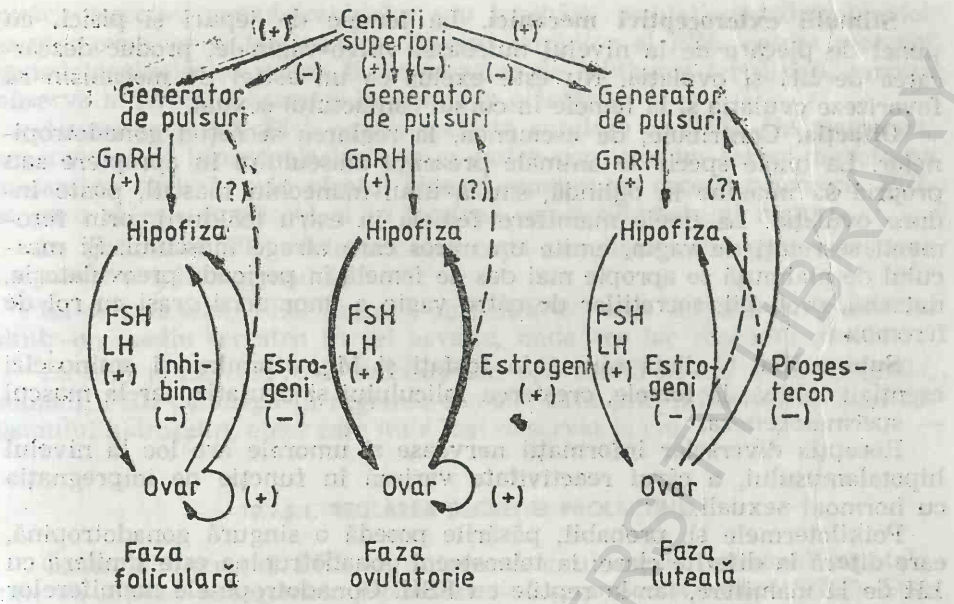


Fig. 212. Interacțiunea sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian în diverse faze ale ciclului ovarian. Liniile întrerupte arată efectele directe posibile care nu au fost dovedite experimental. Grosimea liniilor indică intensitatea procesului.

faza preovulatorie reprezintă efectul și nu cauza secreției explozive a LH. Dozele mari de progesteron, care se înregistrează în faza luteală (v. fig. 210), blochează posibilitatea inducerii unei noi secreții explozive de LH sub acțiunea estrogenilor, care în absența progesteronului ar putea declanșa un nou feedback pozitiv. Pe baza proprietății progesteronului de a inhiba secreția LH, se recomandă utilizarea lui ca agent anticonceptional administrat oral. Progesteronul inhibă și dezvoltarea foliculului ovarian.

Steroizii ovarieni pot declanșa mecanismul feedback pozitiv sau negativ, acționând asupra hipotalamusului și/sau a hipofizei. Efectul feedback al estrogenilor se exercită cu precădere asupra inponzei, iar al progesteronului, cu precădere dar nu exclusiv, asupra hipotalamusului (v. fig. 212).

*

În afara factorilor hormonali menționați, alte informații din mediul intern și extern concură la asigurarea caracterului adaptativ al secreției FSH și LH. În cadrul acestor factori intră *lumina, stimulii exteroceptivi mecanici, mirosul, temperatura, deficitele alimentare* și *factorii psihici.*

Lumina. Este unul din principalii factori externi care imprimă, la păsări, caracterul sezonier al ovulației. Se pare că acțiunea luminii se exercită prin intermediul *melatoninei.* Melatonina exercită un efect tonic de inhibare a secreției GnRH și indirect asupra FSH și LH. Lumina inhibă secreția melatoninei și, prin aceasta, efectul inhibitor al pinealei. La om, influența luminii este minoră. Singurul fapt demn de semnalat pare a fi vârsta medie a pubertății mai coborâtă la populația din zonele tropicale însorite decât la cea din țările nordice.

Stimulii exteroceptivi mecanici. La femele de iepuri și pisici, cu punct de plecare de la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, produc descărcarea de LH și ovulația. Nu este exclus ca un astfel de mecanism să favorizeze ovulația și la femeie în cursul contactului sexual.

Olfacția. Contribuie, de asemenea, la reglarea secreției gonadotropinelor. La unele specii de animale prezența masculului în apropiere sau propria sa imagine în oglindă, sau a unui manechin mascul, poate induce ovulația. La unele mamifere femela în estru (călduri), prin feromonii secretați de vagin, emite un miros care atrage masculul. Și masculul de maimuță se apropie mai des de femelă în perioada preovulatorie, datorită, probabil, secreției de către vagin a unor acizi grași cu rol de feromon.

Subnutriția. O dietă săracă în fosfați și Mg, vitamine și aminoacizi esențiali inhibă, la femele, creșterea foliculului și ovulația, iar la mascul — spermatogeneza.

Recepția diverselor informații nervoase și umorale are loc la nivelul hipotalamusului, a cărui reactivitate variază în funcție de impregnația cu hormoni sexuali.

Poikilotermele și, probabil, păsările posedă o singură gonadotropină, care diferă la diferite clase: la teleosteeni gonadotropina este similară cu LH de la mamifere, iar la reptile cu FSH. Gonadotropinele mamiferelor nu sunt active la vertebratele inferioare.

19.7.5. PROLACTINA (PRL)

Prolactina este un polipeptid format din 198 aminoacizi, secretat de celulele lactotrofe adenohipofizare. A fost denumită, impropriu, *hormon luteotrop* (Astwood, 1941), deoarece stimulează dezvoltarea și activitatea secretorie a corpului galben la unele rozătoare (șobolan, șoarece, hamster) și rumegătoare, având acțiune luteotropă sinergică cu LH.

Receptorii pentru PRL sunt localizați în glanda mamară, ficat, rinichi suprarenale și gonade. Totuși, la om nu se cunoaște dacă PRL poate influența semnificativ alte organe în afara glandelor mamare. Se pare că la femeie dezvoltarea glandelor mamare necesită doar prezența estrogenilor și, într-un grad mai redus, a progesteronului. La rozătoare s-a constatat că dezvoltarea canalelor galactofore depinde de estrogeni, corticoizi, insulină, și somatotropină, Dezvoltarea sistemului lobuloalveolar mamar se produce, în special, în timpul sarcinii și la rozătoare depinde, în afară de hormonii menționați mai sus, de progesteron, somatomamotropina placentară și de PRL. La om, singura funcție bine cunoscută a PRL constă în *inițierea și menținerea lactației.* În timpul sarcinii, deși concentrația PRL crește progresiv, nu se produce lactația, datorită acțiunii inhibitoare a estrogenilor și a progesteronului asupra glandei mamare. După naștere, ca urmare a scăderii abrupte a estrogenilor și progesteronului, este inițiată lactația. În inițierea lactației un rol permisiv este deținut de glucocorticoizi și insulină. La om, PRL nu pare a deține un rol fiziologic în menținerea funcției gonadale, dar hiperprolactinemia provoacă hipogonadism, manifestat la femei, inițial, prin scurtarea fazei luteale și apoi prin anovulație și infertilitate, iar la bărbați prin scăderea sintezei de testosteron și a spermatogenezei, impotență și infertilitate. Aceste efecte ale hiperprolactinemiei se datorează, probabil, dimi-

nuării secreției gonadotropinelor sau inhibării acțiunii gonadotropinelor asupra ovarelor și testiculelor. Efectul inhibitor al PRL asupra secreției gonadotropinelor ar putea fi răspunzător de inhibarea fertilității, care se observă la femei și animale în perioada alăptării.

Asupra creșterii, PRL exercită efecte similare cu STH. De asemenea, s-a sugerat că hiperprolactinemia ar putea constitui un factor diabetogen în sarcina tardivă, prin efectul hiperglicemiant pe care îl provoacă. PRL se pare că este implicată și în trezirea comportamentului matern.

La porumbel, PRL determină secreția de „lapte" din gușă, creșterea corporală și inhibă gonadele.

La salamandre, PRL induce motivația de sete, inițiind migrarea lor dintr-un mediu terestru în cel acvatic, unde are loc reproducerea lor.

La unii pești, care trec succesiv din apă sărată în apă dulce (anghila, somon), PRL participă în reglarea osmolarității prin influențarea metabolismului hidrosalin, efect care nu a fost observat la om.

19.7.5.1. REGLAREA SECREȚIEI PROLACTINEI

Controlul secreției PRL se datorează unui cuplu hormonal hipotalamic cu acțiune antagonică: *prolactostatină* și *prolactoliberină* (PRF). Spre deosebire de ceilalți hormoni adenohipofizari, asupra cărora hipotalamusul exercită efecte predominant stimulatorii, asupra secreției PRL hipotalamusul acționează predominant inhibitor. Ca dovadă, secționarea tijei hipofizare, lezarea hipotalamusului sau transplantarea hipofizei intensifică secreția PRL. Prolactostatina este *dopamina,* care acționând asupra celulelor lactotrofe scade secreția PRL. De exemplu, rezerpina, care este utilizată ca agent antihipertensiv, spoliază rezervele de catecolamine, inclusiv de dopamină, determină hiperprolactinemia, cu toate consecințele care decurg de aici. PRL stimulează secreția dopaminei prin care se ajunge la diminuarea secreției de PRL (fig. 213). În felul acesta, PRL își

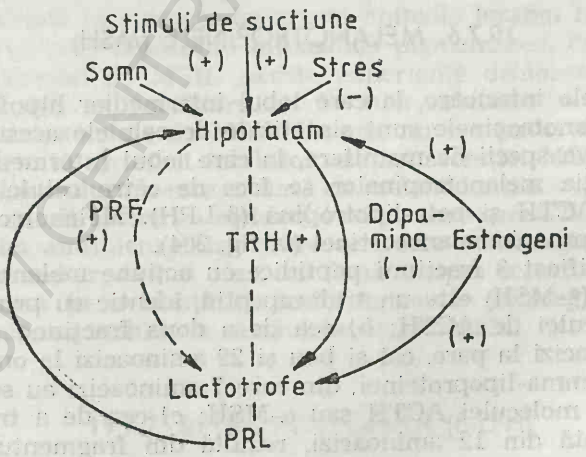


Fig. 213. Controlul secreției prolactinei (*PRL*). Liniile întrerupte denotă nesiguranța importanței fiziologice a TRH și a PRF. Prin (—) și (+) se notează inhibarea și, respectiv, stimularea secreției de PRL.

poate regla propria sa secreție prin mecanism feedback scurt. Nu se cunoaște de ce acest mecanism nu operează în timpul sarcinii, când concentrația PRL crește treptat până la parturiție.

Stimulul fiziologic de bază care declanșează secreția PRL este reprezentat de *excitarea regiunii mamelonare* produsă de actul suptului. Semnalele nervoase, care pleacă dn zona mamelonului și a arielei mamare, ajung la nivelul hipotalamusului, unde inhibă secreția dopaminei, urmată de hipersecreția PRL.

Dozele mari de *glucocorticoizi* și *tiroxină* inhibă secreția PRL, prin acțiunea directă asupra hipofizei.

La rumegătoare, *stimularea* mecanică a *colului uterin* determină, prin mecanism neuroreflex, descărcarea de PRL. Un corespondent al acestui reflex este creșterea inconstantă a prolactinemiei la femei în timpul actului sexual.

Estrogenii administrați cronic măresc prolactinemia, pe de o parte, prin proliferarea celulelor lactotrofe adenohipofizare, iar pe de altă parte, prin scăderea numărului de receptori pentru dopamină din adenohipofiză. Pare paradoxal că secreția dopaminei este stimulată de estrogeni, dar din cauza scăderii numărului de receptori pentru dopamină secreția PRL nu este inhibată.

Hipotalamusul secretă și *prolactoliberină (PRF).* Experimental s-a demonstrat că secreția PRL este intensificată de tiroliberină (TRH) și de VIP („vasoactiv intestinal peptide" = peptid intestinal vasoactiv). Se pare că TRH nu ar reprezenta un reglator fiziologic al secreției PRL, deoarece există multe situații când secreția PRL se produce independent de secreția TSH. De exemplu, în perioada lactației, când prolactinemia este mărită, secreția de TSH nu este mărită.

De asemenea, importanța fiziologică a VIP, ca prolactoliberină, nu a fost dovedită.

Secreția de prolactină crește în timpul somnului, atingând concentrații maxime după 5—8 ore de somn.

19.7.6. MELANOTROPINELE (MSH)

La animalele inferioare, la care lobul intermediar hipofizar este bine dezvoltat, melanotropinele sunt sintetizate de celulele acestui lob; la om și la alte câteva specii de mamifere, la care lobul intermediar este rudimentar, secreția melanotropinelor se face de către *celulele corticotrofe* care secretă ACTH și beta-lipotropină (β-LPH). Melanotropinele provin din scindarea proopiomelanocortinei (v. fig. 204).

S-au identificat 3 fracțiuni peptidice cu acțiune melanotropă: *a)* prima fracțiune (α-MSH) este un tridecapeptid, identic cu primii 13 aminoacizi ai moleculei de ACTH; *b)* cea de a doua fracțiune (β-MSH) conține 18 aminoacizi la parc, cal și bou și 22 aminoacizi la om, din capătul terminal al gamma-lipoproteinei, din care 7 aminoacizi au secvența 4—10 identică cu a moleculei ACTH sau α-MSH; *c)* cea de a treia fracțiune, γ-MSH, formată din 12 aminoacizi, rezultă din fragmentul N terminal (v. fig. 204).

Efectele biologice principale ale melanotropinelor sunt bine precizate la pești, batracieni și reptile, la care acești hormoni provoacă modificări ale pigmentației pielii. La aceste animale pielea conține *celule melano-*

fore, care conțin granule de *melanină* sintetizate în organitele celulare numite *melanosomi.* În lipsa MSH granulele se agregă în jurul nucleului, iar celula devine incoloră, în timp ce în prezența MSH are loc dispersarea melanosomilor în celulă, ceea ce determină pigmentarea tegumentului.

Păsările și mamiferele nu posedă asemenea celule în piele, dar au celule ce conțin melanină. Melanotropinele mamiferelor, injectate la vertebratele inferioare, provoacă înnegrirea pielii.

La mamifere efectele MSH sunt mai slabe și limitate la creșterea conținutului de melanină.

MSH stimulează și *steroidogeneza corticosuprarenaliană,* dar de 10—20 ori mai slab comparativ cu ACTH. Această asemănare funcțională între ACTH și MSH derivă din asemănarea structurală. Cantitatea de MSH din plasmă crește mult la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană (Boala Addison etc.) sau cu tumori hipofizare corticotrofe. Hiperpigmentarea în aceste condiții s-ar putea datora excesului de ACTH, prin scindarea căruia rezultă αMSH, sau reprezintă consecința creșterii secreției de beta- și gamma-LPH și a unei activități γ-MSH asociate (v. fig. 204). Atât beta, cât și gamma-LPH exercită un efect melanocitostimulator. Hiperpigmentarea cutanată de tip addisonian poate fi produsă la pacienții adrenalectomizați prin administrarea de ACTH sau α-MSH. De altfel, α-MSH provoacă o ușoară pigmentare și la oameni normali. Melanocitele manifestă o foarte mare sensibilitate la α-MSH, având un receptor membranar specific acestui hormon.

MSH prezintă și proprietăți tirotrope, lipolitice, antigonadale, hipocalcemice și cardiostimulatore. Rolul lor în adaptare rezultă nu numai din efectul adaptării culorii la mediu, ci și în facilitarea elaborării unor reflexe condiționate, deci, în procesele de învățare și memorie.

Reglarea secreției MSH a fost intens studiată la animalele inferioare și la unele specii de mamifere. Reglarea se face printr-un *mecanism neuroreflex,* având ca punct de plecare fotoreceptorii de pe retină ,centrii aflându-se la nivelul hipotalamusului. Într-un mediu închis la culoare se secretă MSH care pigmentează pielea animalului, iar la lumină pielea se deschide la culoare. La aceste animale lezarea hipotalamusului sau secționarea tijei hipofizare intensifică pigmentarea, ca urmare a intensificării secreției de MSH. Aceste experiențe demonstrează că hipotalamusul secretă cu precădere un *hormon inhibitor — melanostatina,* care controlează secreția de MSH. La om, nu s-a putut dovedi că hipotalamusul exercită un efect inhibitor asupra secreției MSH, deoarece lezarea hipotalamusului nu este urmată de melanodermie.

Există și un alt factor — *melanoliberina,* care pare a fi dominat de melanostatină. La amfibieni există fibre nervoase adrenergice care pătrund în lobul intermediar, având efect inhibitor asupra secreției MSH.

A fost pusă în evidență și posibilitatea de autoreglare prin feedback scurt, care se închide la nivelul hipotalamusului.

19.7.7. BETA-LIPOTROPINA (β-LPH)

Sediul secreției β-LPH este în celulele care secretă ACTH, prezente atât în lobii hipofizari, cât și în nucleii arcuați hipotalamici. β-LPH provine prin scindarea POMC (proopiomelanocortina) (v. fig. 204).

Efectele biologice principale ale β-LPH sunt încă neclare. La iepuri s-a constatat că hormonul determină *lipoliza* și mobilizarea acizilor grași, efect care justifică denumirea de „hormon lipotrop". La alte specii de animale, efect lipotrop se obține numai în doze farmacologice (mari). Atât β-LPH, cât și γ-LPH, care rezultă prin clivarea enzimatică a β-LPH, exercită un *efect* ușor *melanocitosstimulator*, care contribuie la pigmentarea pielii în cazuri patologice asociate cu hipersecreția de ACTH (boala Addison etc.). Unele cercetări mai recente admit că β-LPH ar servi doar ca precursor al β-endorfinelor.

Reglarea secreției β-LPH nu este cunoscută, dar probabil se realizează de către aceiași factori care controlează secreția și eliberarea ACTH. În acest sens pledează variațiile concentrației plasmatice ale β-LPH, care sunt similare cu cele ale ACTH. Concentrațiile crescute de glucocorticoizi inhibă secreția de β-LPH.

19.7.8. HORMONII NEUROHIPOFIZARI

La mamifere injectarea unui extract global de neurohipofiză provoacă 4 efecte, evidențiate în următoarea ordine cronologică: *efect vasopresor* (1895); *contracția mușchilor netezi din uter* (1905); *ejecția laptelui* (1910) și *efect antidiuretic* (1912—1913). Aceste acte se realizează prin doi efectori diferiți: *1)* musculatura netedă (uterină, vasculară, mioepitelială din glanda mamară) și *2)* membrane semipermeabile, ca cele de la nivelul nefronului.

La diferite grupe de animale au fost evidențiați 7 hormoni, toți nonapeptizi (fig. 214). Mamiferele prezintă numai ocitocină și lizin-vasopresină (porc, hipopotam) sau arginin-vasopresină (restul mamiferelor).

Efect antidiuretic manifestă arginin- și lizin-vasopresina și arginin-vasotocina, iar efect ocitocic prezintă ocitocina, izotocina, mezotocina și glumitocina. Deoarece cele mai primitive vertebrate (ciclostomii) prezintă numai arginin-vasotocină, hormon care s-a păstrat și la celelalte clase de vertebrate (inclusiv la om în stadiul fetal), se consideră că el a stat la baza evoluției ulterioare a celorlalți hormoni. Nu se cunoaște rolul vasotocinei la vertebratele primitive la care nu există antidiureză — proces a cărui apariție filogenetică coincide cu individualizarea neurohipofizei.

Hormonii neurohipofizari reprezintă produși de neurosecreție ai neuronilor nucleilor supraoptici (SO) și paraventnriculari (PV) hipotalamici. Ambii nuclei produc atât hormonul antidiuretic (ADH), cât și ocitocina (OT), dar ADH este secretat predominant în nucleii SO, iar OT în nucleii PV. Sinteza ADH are loc la nivelul corpului neuronului hipotalamic dintr-o moleculă precursoare mult mai mare, numită *prepropresofizina*, care conține un „peptid semnal", arginin-vasopresina, neurofizina II și un glicopeptid (fig. 215). Peptidul semnal este înlăturat la nivelul reticulului endoplasmic, iar propresofizina este împachetată în vezicule secretoare ale aparatului Golgi. În timpul transportului veziculelor secretoare prin *tractusul hipotalamo-hipofizar* (axonii neuronilor neurosecretori ai nucleilor SO și PV), până în neurohipofiză, are loc scindarea moleculei precursoare, probabil sub acțiunea unei proteaze, astfel că în granulele de stocaj din terminațiile axonale se găsesc toți cei 3 constituenți (ADH, neurofizina II și glicopeptidul). Neurofizinele erau considerate ca proteine purtătoare ale ADH și, respectiv, OT, dar, după cum

Fig. 214. Structura moleculară a celor 7 hormoni neurohipofizari, cu indicarea moleculei de origine din care, probabil, provin.

rezultă din figura 215, ele reprezintă părți ale moleculei precursoare; hormonii ADH și OT circulă în sânge sub formă liberă.

ADH și neurofizina II se sintetizează și în celulele testiculare și suprarenaliene.

Sinteza OT are loc în aceiași nuclei hipotalamici care sintetizează și ADH, predominând în nucleul PV. Etapele sintezei sunt similare cu cele descrise de ADH. Prohormonul, numit *preprooxifizina*, este o moleculă mai mică decât a prepropresofizinei, deoarece lipsește glicopeptidul terminal. În timpul transportului axonal, OT se separă de neurofizina I și, ca urmare, în neurohipofiză cele 2 componente se află libere dar, ca și în cazul ADH, se vor descărca împreună.

Deoarece hormonii neurohipofizari sunt sintetizați și depozitați în celulele nervoase, secreția lor este controlată în aceeași manieră care se aplică și neurotransmițătorilor. Potențialele de acțiune ajunse la nivelul neuronilor hipotalamici sunt transmise de-a lungul axonilor tractului hipotalamo-hipofizar și eliberează granulele neurosecretoare printr-un proces de exocitoză, dependent de CA^{2+}. Deci, neuronii neurosecretori hipotalamici și-au păstrat funcția de conducere.

Neurohipofiza nu reprezintă o glandă endocrină tipică (în sensul că ea nu secretă hormoni), ci un *organ neurohemal*. Termenul de organ neurohemal semnifică o asociere a terminațiilor axonice ale celulelor neurosecretoare cu celule vasculare, lipsite de bariera hematoencefalică. În seria animală, ca exemple de organe neurohemale pot servi glanda sinusului și organul postcomisural de la crustacei, corpul cardiac de la insecte, urofiza de la pești, neurohipofiza și eminența media-

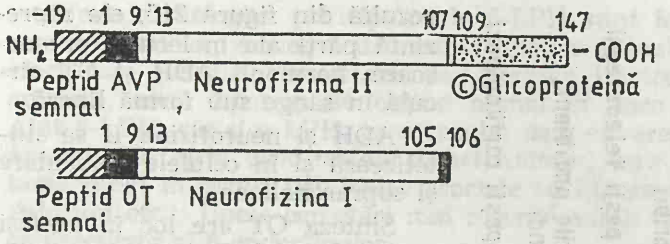


Fig. 215. Molecula precursoare a hormonilor neurohipofizari: *AVP* — arginin-vasopresina; *OT* — ocitocina; *C* — gruparea glucidică.

nă de la vertebrate. Unele organe neurohemale pot conține și celule neurosecretoare; de regulă, ele servesc ca loc de depozitare și eliberare în circulația generală a materialului neurosecretor.

19.7.8.1. HORMONUL ADH

Efectele ADH. Principala acțiune fiziologică a ADH constă în creșterea permeabilității membranei luminale a segmentelor terminale ale nefronoului (tubul contort distal și colector) pentru apă, având ca rezultat scăderea volumului și creșterea concentrației urinei. ADH intensifică și reabsorbția ureei în tubii colectori, mărind sarcina osmotică a lichidelor interstițiale ale medularei renale, prin care va intensifica reabsorbția apei. În absența ADH-ului permeabilitatea pentru apă a membranelor acestor celule este foarte redusă și, ca urmare, urina se menține hipotonă, iar debitul urinar ajunge la 15—20 litri pe zi, ca în diabetul insipid. Creșterea permeabilității pentru apă se realizează prin intermediul AMP_c, rezultat în urma activării adenilatciclazei de către ADH. ADH-ul stimulează și producerea de prostaglandine care, la rândul lor, acționează ca un mecanism feedback negativ asupra activității adenilatciclazei.

În doze fiziologice ADH nu influențează tonusul vascular, dar în doze mari are efecte vasopresoare, din care cauză hormonul se numește și *vasopresină*. Acțiunea vasopresoare se datorează efectului vasoconstrictor al arteriolelor.

În afara efectului antidiuretic și vasopresor, au fost atribuite ADH-ului și alte efecte. Unele dintre ele se datorează faptului că neuronii magnocelulari hipotalamici nu proiectează numai în neurohipofiză, ci și în alte zone. O parte din fibre ajung în zona externă a eminenței mediane și descarcă hormoni în *sistemul porthipofizar*, putând interveni în controlul secreției adenohipofizare de STH, TSH și LH. Probabil că ADH influențează vascularizația și chiar unele funcții hipotalamice (secreția de CRH).

ADH intervine în mecanismul *învățării* și al *memoriei* (de Wied).

Datorită asemănărilor structurale cu OT, ADH are *efecte galactokinetice și ocitocice* reduse.

ADH și neurofizina II sunt secretați și de către testicul și suprarenală, unde se pare că exercită *efecte inhibitoare asupra steroidogenezei*.

La amfibieni, arginin-vasotocina crește debitul de trecere a apei prin piele și vezica urinară, care se comportă similar epiteliului tubilor renali de la mamifere.

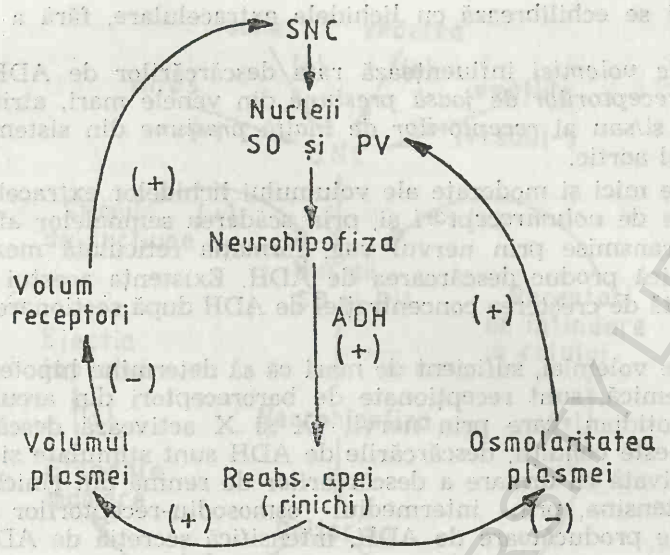


Fig. 216. Reglarea secreției *ADH*. Creșterea osmolarității sanguine sau scăderea volumului sanguin sunt „sesizate" de osmoreceptori sau volum-receptori ce declanșează secreția ADH, care, acționând asupra rinichiului prin intensificarea reabsorbției apei, reface volumul și osmolalitatea plasmei.

Reglarea secreției de ADH. Cel mai important stimul al descărcării ADH este reprezentat de *creșterea osmolarității plasmei,* care este realizată de *osmosodiu-receptorii centrali și periferici.* Creșterea osmolarității plasmei cu 1—2% excită osmosodiu-receptorii, care intensifică secreția ADH (fig. 216). Osmosodiu-receptorii sunt localizați în *organul vascular al lamei terminale* (OVLT), care prezintă conexiuni nervoase cu neuronii nucleului SO și PV cu care realizează un reflex neuroendocrin tipic. Excitarea osmosodiu-receptorilor declanșează excitarea neuronilor secretori de ADH, care declanșează eliberarea de ADH din neurohipofiză în circulația generală.

Creșterea activității electrice a neuronilor nucleilor supraoptici (SO) și paraventriculari (PV) se produce și în urma injectării intracarotidiene a unor soluții concentrate, ceea ce sugerează că osmosodiu-receptorii sunt prezenți și în teritoriul de distribuție a carotidei interne.

Osmosodiu-receptorii din sistemul *porthepatic* influențează pe cale nervoasă secreția de ADH, înainte de a se fi produs modificări ale osmolarității sângelui din circulația generală. În felul acesta, ei furnizează informații sistemelor osmoreglatoare cu privire la concentrația substanțelor care se absorb la nivelul tubului digestiv.

În toate cazurile, excitarea osmosodiu-receptorilor este determinată de *deshidratarea* lor, deoarece, în condițiile creșterii osmolarității lichidelor extracelulare, sărurile pătrund greu în celulele receptoare, în schimb apa din celule iese cu ușurință. Ca dovadă, osmosodiu-receptorii sunt stimulați mai ales de creșterea concentrației de Na^+ din mediul extracelular care pătrunde greu în celule, dar nu și de K^+ și sunt foarte slab stimulați de variațiile ureei și ale glucozei. Ureea și glucoza difuzează ușor

în celulă și se echilibrează cu lichidele extracelulare, fără a deshidrata celulele.

Variațiile volemiei influențează rata descărcărilor de ADH prin intermediul *receptorilor de joasă presiune* din venele mari, atrii și venele pulmonare și/sau al *receptorilor de înaltă presiune* din sistemul carotidian și arcul aortic.

Scăderile mici și moderate ale volumului lichidelor extracelulare sunt recepționate de *volumreceptori* și, prin scăderea semnalelor aferente inhibitoare transmise prin nervul vag, formația reticulată mezencefalică și diencefalică produc descărcarea de ADH. Existența acestui mecanism este dovedită de creșterea concentrației de ADH după secționarea nervilor vagi.

Scăderile volemiei, suficient de mari ca să determine hipotensiune arterială sistemică, sunt recepționate de baroreceptori din arcul aortic și sinusul carotidian, care prin nervii IX și X activează descărcarea de ADH. În aceste condiții, descărcările de ADH sunt stimulate și de *angiotensină*, activată ca urmare a descărcărilor de renină din rinichiul ischemic. Angiotensina, prin intermediul osmosodiu-receptorilor sau direct prin celulele producătoare de ADH, intensifică secreția de ADH.

În afara stimulilor fiziologici osmotici și de volum, o serie de *stimuli nespecifici* pot activa secreția ADH: durerea, anoxia, nicotina, barbituricele, drogurile colinergice. Inhibarea secreției de ADH se produce sub acțiunea alcoolului, a temperaturilor joase, a creșterii volumului plasmatic, a scăderii osmolalității plasmei.

19.7.8.2. OCITOCINA (OT)

Efectele OT. La femei, OT determină *contracția puternică a mușchiului neted uterin*, grăbind expulzia fătului. Acest efect a stat la baza originii numelui de „ocitocină" (naștere rapidă). Efectele ocitocice ale hormonului sunt accentuate de estrogeni, care produc scăderea potențialului membranar de repaus. De asemenea, concentrațiile mari de estrogeni, care se înregistrează la sfârșitul perioadei de sarcină, cresc numărul de receptori de pe membranele celulelor musculare uterine, prin care măresc sensibilitatea lor la OT.

În timpul nașterii, semnalele care pleacă din zona tractului genital declanșează potențiale de acțiune la nivelul nucleilor PV și SO, care produc descărcări de OT (fig. 217). Se declanșează, în felul acesta, un „feedback" pozitiv, care va grăbi evacuarea uterină. Efectul ocitocic al hormonului se datorează atât acțiunii directe a OT asupra fibrei miometrale, cât și stimulării producerii în decidua de *prostaglandine* care activează contractilitatea uterului.

La femeia lactantă, OT produce *contracția celulelor mioepiteliale* din pereții acinilor glandulari mamari și a fibrelor musculare netede din canalele galactofore, având ca rezultat ejecția laptelui.

OT și neurofizina I sunt sintetizate și în celulele corpului galben, unde, prin efect local, *inhibă steroidogeneza.*

OT favorizează *ascensiunea spermatozoizilor* în căile genitale femele, deoarece, descărcată în timpul coitului, inițiază contracții uterine care ar aspira spermatozoizii.

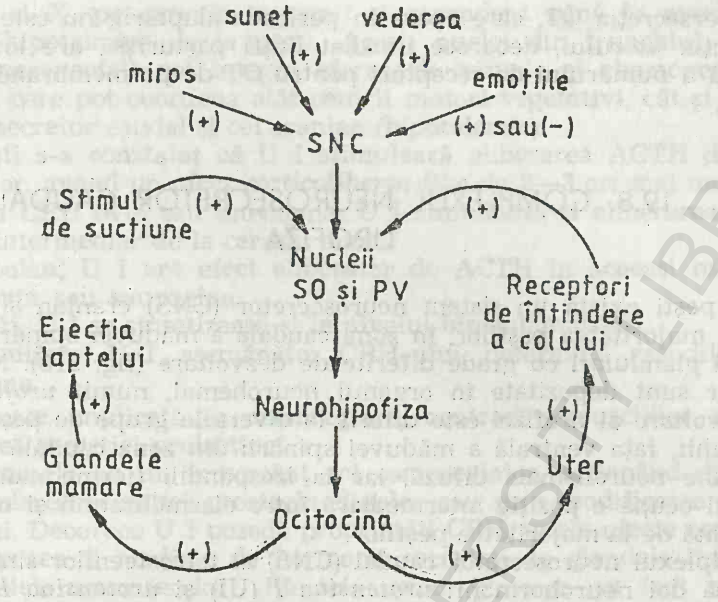


Fig. 217. Reglarea secreției *OT*. Se observă feedback-ul pozitiv în parturiție. Alăptarea declanșează un feedback pozitiv, care va fi stopat de sistarea suptului.

Datorită asemănării structurale cu ADH, OT exercită și un slab *efect antidiuretic* (de 200 ori mai slab decât ADH).

Asupra procesului de *memorie*, se pare că OT exercită un efect invers comparativ cu ADH (de Wied).

La masculi, semnificația biologică a OT și a analogilor săi prezenți la diverse vertebrate (mezotocina, izotocina, glumitocina) rămân încă neprecizate, cu toate că la ei hormonii respectivi se secretă în cantități egale cu cele secretate la femei. S-a emis ipoteza că ar putea avea rol în transportul spermei și în reglarea secreției de MSH prin tripeptidul terminal.

Reglarea secreției OT. Are loc mai ales pe cale reflexă, cel puțin în cazurile corelate cu travaliul (parturiție) și cu alăptarea. Semnalele provenite de la receptorii de distensie din zonele tractului genital (uter, col uterin, vagin) și/sau cele provenite de la receptorii de la nivelul mamelonului și al areolei mamare se transmit pe căi ascendente până la mezencefal și apoi, prin fasciculul Schütz și corpii mamilari, până la nucleii SO și PV, unde intensifică frecvența potențialelor de acțiune, ceea ce are ca rezultat descărcarea OT (v. fig. 217). Aceste reflexe neuroendocrine reprezintă mecanisme fiziologice care intensifică secreția OT în timpul travaliului și în perioada alaptării.

Reflexul poate deveni condiționat la stimuli psihici, tactili, vizuali și auditivi (țipătul nou-născutului, mirosul sau vederea lui etc.).

Inhibarea secreției pe cale reflexă poate fi declanșată de stimuli dureroși, frică, jenă. Inhibarea secreției în aceste condiții s-ar putea datora secreției de *adrenalină*, care constituie un inhibator al secreției OT. Alcoolul, concomitent cu inhibarea secreției de ADH, inhibă și secreția OT.

Există unele date care atestă că OT ar putea fi reglată și printr-un mecanism feedback scurt, care se închide la nivelul hipotalamusului.

Hipersecreția OT, care apare în perioada alăptării, nu este însoțită de contracția uterului, deoarece imediat după parturiție, are loc o scădere drastică a numărului de receptori pentru OT de pe membranele celulelor uterine.

19.8. COMPLEXUL NEUROSECRETOR CAUDAL. UROFIZA

La pești există un sistem neurosecretor (CNS) cranian și unul caudal. La majoritatea peștilor, în zona caudală a măduvei spinării se găsesc neuroni glandulari cu grade diferite de dezvoltare (fig. 218). Neurosecrețiile lor sunt depozitate în organul neurohemal, numit *urofiza*. Gradul de dezvoltare al urofizei este diferit la diversele grupe de pești. La elasmobranhii, fața ventrală a măduvei spinării din zona caudală servește ca o regiune neurohemală difuză, iar la izospondili (forme mai primitive) sistemul ocupă o poziție intermediară între elasmobranhii și urofiza bine dezvoltată de la majoritatea peștilor.

Complexul neurosecretor caudal (CNS) al teleosteenilor sintetizează și descarcă doi neurohormoni: *urotensina I* (UI) și *urotensina II* (UII). La unii teleosteeni se găsește și U IV care, se pare, este identică cu arginin-vasotocina. De asemenea, urofiza teleosteenilor conține cantități mari de acetilcolină, cu rol necunoscut și proteine asemănătoare neurofizinelor.

U I de la crap este un polipeptid format din 41 aminoacizi care prezintă multe asemănări structurale cu angiotensinogenul, sauvagina și corticoliberina (CRH). *Sauvagina* este un peptid izolat din pielea broaștei *Phillomedusa sauvagei;* la mamifere stimulează eliberarea corticotropinei. Asemănarea structurală dintre U I și CRH de la mamifere sugerează că U I ar putea funcționa ca o corticoliberină a peștilor.

La diverse specii de pești există, se pare, 4 forme de U II, toate formate din 12 aminoacizi, care au unele asemănări cu somatostatina 14 de la mamifere.

CNS caudal este integrat sinaptic cu întregul sistem reglator neuroendocrin al peștiloor. Au fost evidențiate fibre peptidergice și catecolaminergice, care au originea în tegmentum dorsal mezencefalic și în centrii senzitivi viscerali din aria dorsolaterală a bulbului. Centrii senzitivi viscerali bulbari primesc informații tactile și chemoreceptoare prin

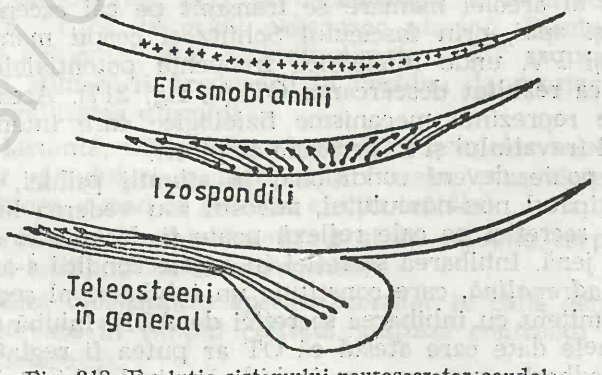


Fig. 218. Evoluția sistemului neurosecretor caudal.

nervii IX și X, pe care le transmit și ascendent până la nivelul ariei preoptice hipotalmice de la pești. Acești nuclei din trunchiul cerebral (bulb și mezencefal) pot integra aferențele vizuale și chemoneuroendocrine prin care pot coordona atât centrii motori vegetativi, cât și complexul neurosecretor caudal și cel cranian (hipotalamic).

La pești s-a constatat că U I stimulează eliberarea ACTH din hipofiza peștilor, având un *efect corticoliberin-like* de 2—3 ori mai mare comparativ cu CRH ovin sau sauvagina. U I stimulează și eliberarea α-MSH din lobul intermediar de la carasul auriu.

La șobolan, U I are efect eliberator de ACTH în aceeași măsură ca și CRH ovin sau sauvagina.

La pești, U I se sintetizează și la nivelul hipotalamusului.

La mamifere, U I, asemănător CRH-ului, determină vasodilatație și hipotensiune.

U II este implicată în osmoreglare, contracția mușchilor netezi și în inhibarea secreției prolactinei.

Urotensinele au un important rol osmoreglator, acționând direct sau prin stimularea secreției prostaglandinelor sau prin modificarea secreției prolactinei. Deoarece U I posedă proprietăți CRH, unele efecte osmoreglatoare ar putea fi mediate de hormonii secretați de glandele interrenale (suprarenalele mamiferelor). Efectele osmoreglatoare au fost mai bine studiate în cazul U II. S-a constatat că U II, la nivelul organelor de absorbție (vezica urinară, intestin), stimulează absorbția Na^+ și Cl^- din lumen, iar în țesuturile secretoare (pielea și membrana operculară) U II inhibă eliminarea Na^+ și Cl^- la exterior.

19.9. HORMONII TIROIDIENI

Toate vertebratele conțin țesut tiroidian adaptat secreției interne. Din punct de vedere filogenetic, tiroida provine din *endostilul* observat la larva *Amocetes*. Endostilul este un organ cu un intens metabolism al iodului, secretând *triiodotironina (T_3)* și *tiroxina (T_4)*. Compuși ai iodului cu aminoacidul tirozina sunt larg răspândiți în tot regnul animal, cu excepția protozoarelor și a echinodermelor, dar numai cordatele sintetizează T_3 și T_4.

19.9.1. FORMAREA HORMONILOR TIROIDIENI

Iodul absorbit la nivelul intestinului și ajuns în mediul intern este concentrat de unele celule din glanda mamară, stomac, tiroidă, piele (șobolan), plexurile coroide, placentă și corpul ciliar. Tirotropina (TSH) intervine asupra mecanismului de concentrare a iodului numai la nivelul tiroidei.

Iodul din mediul extracelular, sub formă ionică (I^-), este transferat în epiteliul foliculilor tiroidieni și apoi în lumenul foliculului (fig. 219). Transportul iodului în epiteliul foliculului se realizează printr-un mecanism activ — *pompa de iod*, energia necesară fiind furnizată prin scindarea ATH sub acțiunea *ATP-azei* dependente de Na^+ și K^+ din glanda tiroidă. Într-o glandă normală pompa de iod concentrează iodul de circa

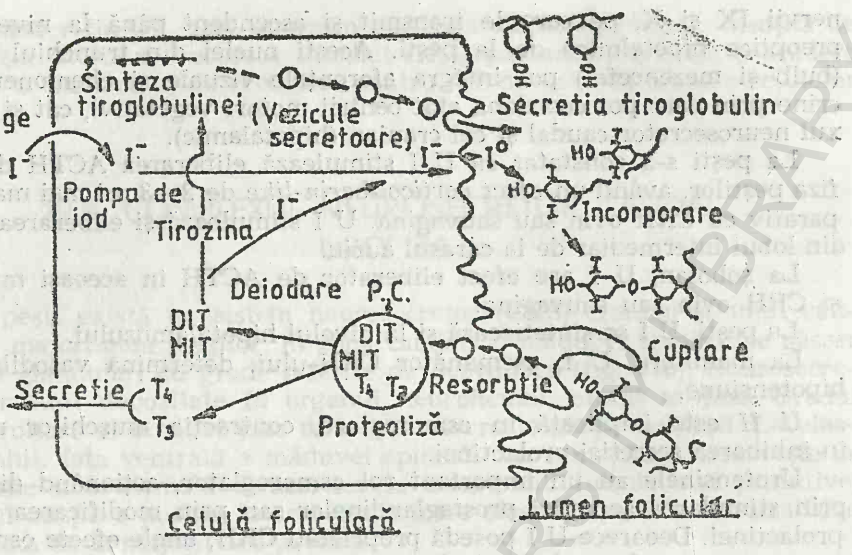


Fig. 219. Biosinteza și secreția hormonilor tiroidieni:
MIT — monoiodotirozina; *DIT* — diiodotirozina; *P.C.* — picături de coloid.

25 de ori, iar în cazul în care glanda este stimulată concentrarea poate depăși cifra de 250.

Pentru ca I^- să se poată combina cu tirozina, este necesară oxidarea lui prealabilă. Acest proces necesită H_2O_2 și este catalizat de o *peroxidază* localizată atât în interiorul celulei, cât și pe vilozitățile epiteliului folicular dinspre coloid. Iodul oxidat (I^0) se combină cu tirozina din molecula tiroglobulinei și mai puțin cu tirozina liberă, formând mono- și diiodotirozine (MIT, DIT). Prin cuplarea a două molecule de DIT ia naștere T_4, sau *tetraiodotironina*. Reacția de cuplare este catalizată, de asemenea, de peroxidază în prezența H_2O_2. T_3 se sintetizează, probabil, printr-o reacție de condensare a MIT și DIT în prezența peroxidazei și a H_2O_2, sau prin deiodarea T_4 sub acțiunea enzimei *5'-deiodaza* (fig. 220).

Tiroglobulina. Este o glicoproteină sintetizată la nivelul epiteliului folicular și depozitată îndeosebi în lumenul foliculului, unde reprezintă principalul constituent al coloidului folicular. Numai circa 3% din greu-

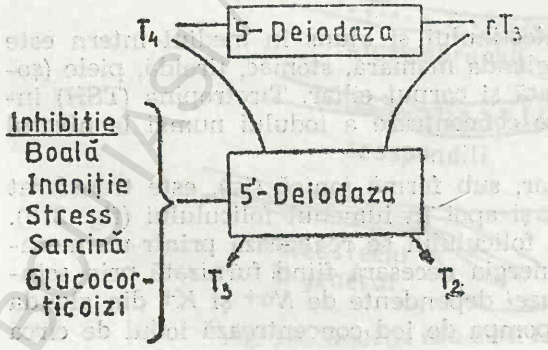


Fig. 220. Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni:
rT_3 — revers-triiodotironina.

tatea moleculei de tiroglobulină revin radicalilor de tirozină, din care circa 70% pot fi iodați.

Depozitarea și secreția hormonilor tiroidieni. Hormonii tiroidieni sunt depozitați în molecula tiroglobulinei din tiroidă pentru o perioadă de câteva săptămâni. Circa 1% din hormonii depozitați în tiroidă sunt lansați zilnic în circulația generală. Procesul este declanșat prin resorbția coloidului de către celulele foliculului tiroidian printr-un proces de endocitoză (v. fig. 219). Are loc formarea unei picături de coloid intracelular, care va fi digerată prin enzime proteolitice (catepsine), eliberate de lizozomi. Endicitoza și activitatea proteazei sunt controlate de TSH. Prin proteoliză se desprind T_4 și T_3, care pătrund în sânge sau sistemul limfatic; raportul hormonilor desprinși de pe tiroglobulină este de circa 20:1 (T_4:T_3).

Iodotirozinele (MID și DIT) desprinse prin proteoliză sunt deiodate sub acțiunea *deiodazei* microzomale, iar iodul eliberat va fi reciclat de glandă în vederea sintezei „de novo" a hormonilor, sau va fi eliminat din glandă (v. fig. 219).

19.9.2. TRANSPORTUL HORMONILOR TIROIDIENI PRIN SÂNGE

Hormonii tiroidieni circulă mai ales sub formă de T_4 și T_3. Ambii hormoni sunt transportați în cea mai mare parte de proteine plasmatice (globulina, prealbumina și albumina). Afinitatea globulinei pentru T_4 este de circa trei ori mai mare decât pentru T_3. Doar aproximativ 0,04% din T_4 și 0,4% din T_3 se găsesc în stare liberă, putând acționa asupra țesuturilor. Proteinele transportoare reprezintă un rezervor de hormoni circulanți, menținând concentrația hormonilor din plasmă în formă liberă și evitând pierderile hormonilor pe cale renală, datorită incapacității sale de a se filtra la nivelul corpusculului renal Malpighi.

La nivelul țesuturilor, iodul este îndepărtat din molecula T_4, ori din poziția a cincea a inelului intern, sub acțiunea 5'-deiodazei, după care rezultă T_3, sau din inelul extern, prin intermediul *5-deiodazei,* din care rezultă *revers-triiodotironina* (rT_3), care este inactivă. Există păreri conform cărora unica formă activă a hormonilor tiroidieni ar fi reprezentată de T_3, iar T_4 ar îndeplini un rol de *prohormon.* Cantitatea de T_3 rezultată la nivelul țesuturilor din T_4 depinde de activitatea enzimei 5'-deiodazei din ficat și rinichi (v. fig. 220). Unele boli catabolice, inanița, sarcina, glucocorticoizii inhibă activitatea acestei enzime, reducând producerea de T_3 în favoarea creșterii rT_3.

În afara deiodării, T_4 și T_3 mai pot fi inactivați și prin alte căi de importanță mai redusă: dezaminare oxidativă în derivații lor acetici cu oarecare activitate biologică; conjugarea fenolică în derivați glucuronici, care sunt eliminați prin bilă în intestin; decarboxilarea tiroxinei sau clivarea legăturii eter (fig. 221).

Datorită legării de proteine, timpul de înjumătățire al T_4 este de 6,5 zile, iar al T_3 de 1,3 zile. După administrarea unei singure doze mari de T_4 se pot observa efecte metabolice după circa 2—2 zile, iar efectul maxim apare după 10 zile; în cazul T_3 efectul meabolic decelabil apare după 12—14 ore, iar efectul maxim se instalează în 2—3 zile.

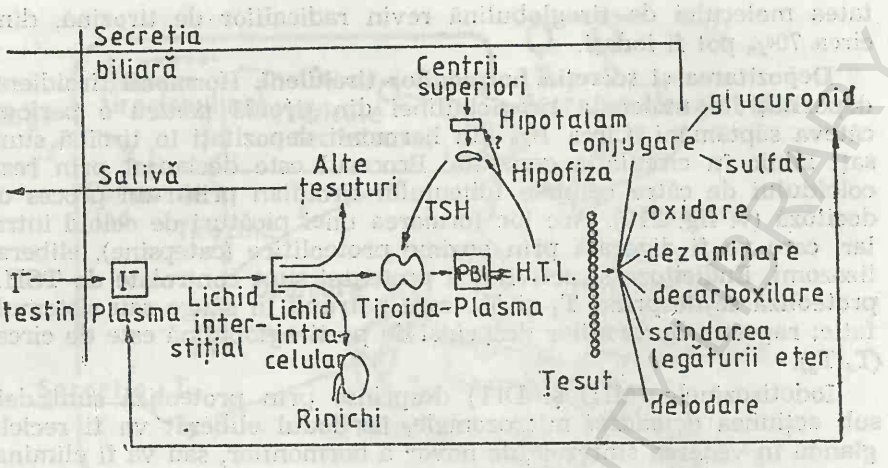


Fig. 221. Schema metabolismului iodului:
HTL — hormonii tiroidieni liberi; *PBI* — proteine fixatoare de hormoni.

19.9.3. ROLUL HORMONILOR TIROIDIENI

Efectul calorigen. La homeoterme, principalul efect al hormonilor tiroidieni constă în intensificarea consumului de O_2 și a termogenezei în majoritatea țesuturilor corporale, cu excepția creierului, a retinei, splinei, gonadelor și a adenohipofizei. La poikiloterme adulte nu se observă acest efect. T_4, prin intermediul T_3, poate intensifica metabolismul bazal cu 60—100%. Pe baza acestei proprietăți se va utiliza determinarea metabolismului bazal, ca test al stării funcționale a tiroidei.

Scăderea metabolismului bazal după hipofizectomie se observă, la om, după 40—60 de zile, iar la șobolan după 2—3 săptămâni. Această latență neobișnuit de mare se datorează dispariției lente din corp a hormonilor tiroidieni.

Efectul calorigen al T_3 se datorează, în cea mai mare parte, intensificării *sintezei* Na^+-K^+-*ATP-azei* — enzimă implicată în transportul transmembranar al Na^+ și K^+, care se realizează cu consum de energie. S-a sugerat că T_3 mărind activitatea enzimei respective intensifică în paralel și consumul de O_2 în vederea formării și utilizării crescute de ATP. Intensificarea consumului de O_2 de către T_3 s-ar putea datora parțial și efectului de stimulare a proteinosintezei și activării altor căi metabolice, care se desfășoară cu consum de energie.

Efectul asupra creșterii și dezvoltării. Hormonii tiroidieni sunt esențiali pentru creșterea și dezvoltarea normală. La broască, lipsa hormonilor tiroidieni împiedică transformarea mormolocului în adult. Adăugarea hormonilor tiroidieni în apa din acvariu accelerează acest proces.

La om, hiposecreția hormonilor tiroidieni în perioada de creștere încetinește creșterea oaselor, determinând o formă de *nanism*. Se pare că T_3 nu acționează direct asupra celulelor cartilaginoase sau osoase, ci are un rol permisiv pentru STH și somatomedine. Hormonii tiroidieni sunt *necesari sintezei STH* și a *somatomedinelor* prin care afectează, de asemenea, creșterea.

În privința *maturării scheletului* se pare că hormonii tiroidieni acționează direct, intensificând procesul de maturare. Erupția și creșterea dinților sunt, de asemenea, stimulate de hormonii tiroidieni.

Efectul asupra SN și al altor sisteme. Dezvoltarea SN în perioada vieții fetale și în primii ani de viață postnatală este strict dependentă de hormoni tiroidieni. La om, *hipotiroidia* instalată în timpul dezvoltării SN determină atât reducerea numărului de neuroni, cât și creșterea și ramificarea dendritelor și a proceselor de mielinizare. Pe plan neuropsihic se instalează fenomenul de întârziere mentală de diferite grade, adeseori până la stadiul de *cretinism* ireversibil, chiar și după administrarea ulterioară a unor doze mari de hormoni tiroidieni. În *hipertiroidism* apar creșterea excitabilității, emotivității, ideației și învățării, hiperreflexie cu scurtarea perioadei de latență, tremor și insomnii.

Multe simptome ale hipertiroidienilor seamănă cu o intensificare a activități SN simpatice. S-a constatat că hormonii tiroidieni *cresc numărul receptorilor β-adrenergici*, încât multe din simptomele hipertiroidismului se datorează intensificării activității β-adrenergice. În hipertiroidism apare tahicardia, creșterea debitului cardiac, în timp ce forța de contracție a inimii scade progresiv, ca urmare a catabolismului proteic exagerat, ducând la insuficiența cardiacă în tirotoxicoză.

La nivelul tubului digestiv se intensifică *motilitatea intestinului* și binecunoscuta diaree a hipertiroidienilor.

În hipotiroidism, prin scăderea numărului de receptori β-adrenergici, *predomină efectul receptorilor α-adrenergici*, care determină vasoconstricția periferică și creșterea presiunii sanguine. În hipotiroidism apare hipomobilitatea colonului, acompaniată de constipație.

Atât în hipo-, cât și în hipertiroidism, are loc *slăbirea musculară;* în ultimul caz s-ar putea datora catabolismului crescut al proteinelor.

Datorită stimulării proceselor metabolice, hormonii tiroidieni *măresc necesarul de vitamine* hidrosolubile. Vitaminele D și E sunt, de asemenea, deficitare la hipertiroidieni. T_4 este necesară transformării carotenului în vitamina A, la nivelul ficatului. În lipsa hormonilor tiroidieni pot apărea semne de hipovitaminoză A (hemeralopie, xeroftalmie), iar concentrația carotenului circulant crește, putând colora în galben pielea.

Hormonii tiroidieni afectează și *toate metabolismele intermediare*, care vor fi tratate cu ocazia prezentării funcțiilor respective.

19.9.4. REGLAREA FUNCȚIEI GLANDEI TIROIDE

Deși glanda tiroidă poate îndeplini toate funcțiile cu care a fost „dotată" genetic, și în absența factorilor reglatori extratiroidieni, activitatea proprie ar fi prea lentă pentru a putea satisface necesitățile variabile, în hormoni tiroidieni, ale organismului. Reglatorul de bază al tiroidei este *tirotropina* (TSH) adenohipofizară, controlată, la rândul ei, de *tiroliberina* hipotalamică. Hipofizectomia sau deficitul de TSH determină scăderea glandei tiroide, celulele foliculare se subțiază și se aplatizează, iar lumenul foliculului se umple cu coloid. Sinteza și secreția hormonilor tiroidieni este foarte diminuată. TSH acționează în toate etapele formării hormonilor tiroidieni: iodocaptarea, oxidarea iodului, iodarea

tirozinei cu formarea MIT, DIT, T_3 și T_4; accelerează hidroliza tiroglobulinei, cu punerea în libertate a T_4 și T_3.

Reglarea secreției TSH se face prin mecanism feedback lung, hormonii tiroidieni acționând în special asupra hipofizei, diminuând numărul receptorilor de pe celulele tirotrope la TRH. Se pare că, la nivelul hipofizei, inhibarea secreției TSH este datorată T_3, produsă local prin monodeiodarea T_4.

Unul din principalii factori neurogeni de stimulare a secreției de TSH îl constituie *frigul; reacțiile psihoemoționale* afectează, de asemenea, secreția de TRH și TSH.

La hipertiroidieni, secreția de T_4 și T_3 este activată de *LATS* („long acting thyroid stimulator"). LATS este o imunoglobulină secretată de limfocite, reprezentând un anticorp pentru receptorii TSH. În hipertiroidism, concentrația plasmatică a TSH este, de regulă, foarte diminuată, dar glanda tiroidă arată toate semnele hiperfuncției. În acest caz rolul TSH este suplinit de LATS, care declanșează toate reacțiile pe care le controlează și TSH.

Mecanismul de autoreglare prin concentrația iodului (I). În insuficiență de I apare hipotiroidism. În prezența unor concentrații mari de I tiroidian se diminuează „organificarea" (combinarea cu tirozină) iodului, ceea ce determină diminuarea secreției de hormoni tiroidieni. La eutiroidieni (tiroida normală), ingerarea unor doze mari de iod nu va afecta funcția tiroidei, deoarece prezența dozelor mari de I inhibă activitatea pompei de iod prin care se va diminua pătrunderea, în continuare, a I în tiroidă. Pe această proprietate se bazează folosirea dozelor mari de iod normal în vederea evitării pătrunderii iodului radioactiv apărut în cazul unor catastrofe nucleare.

La persoane cu tiroida anormală, mecanismul autoreglator s-ar putea să nu se instaleze. Dacă nu se produce diminuarea organificării iodului, dozele mari de iod induc hipertiroidism. Dacă procesul de „organificare" a I este inhibat, dar transportul de iod nu este diminuat corespunzător, dozele mari de iod determină hipotiroidism. De asemenea, dozele mari de iod inhibă desprinderea hormonilor tiroidieni de pe tiroglobulină.

Printr-un mecanism similar periferic, sărurile de litiu inhibă, ca și dozele mari de iod, sinteza și secreția hormonilor tiroidieni. *Adrenalina* stimulează secreția T_4 și T_3 prin activarea receptorilor β-adrenergici. *Stresul puternic* inhibă secreția hormonilor T_4 și T_3.

19.10. PARATHORMONUL

Parathormonul *(PTH)* este un peptid sintetizat în celulele principale ale glandelor paratiroide. Aceste glande lipsesc doar la pești și, se pare, au apărut la animalele terestre, cu rol în menținerea și mobilizarea rezervelor de Ca^{2+}.

Ca toți hormonii peptidici, PTH este sintetizat dintr-o moleculă precursoare mare — *preproparathormon* — format din 115 aminoacizi. Hormonul activ este format din 84 aminoacizi, dar toate efectele sale sunt determinate de secvența primelor 34 aminoacizi. Există unele diferențe în secvența aminoacizilor din PTH de la om, bou sau porc, care dau reacții imunologice, ceea ce îngreuiează dozările imunologice ale PTH.

Efecte biologice. Oasele și rinichii reprezintă organele-țintă principale.

La nivelul oaselor, PTH determină activarea resorbției calciului și fosfaților în două faze: una *rapidă* (circa 2—3 ore) și alta *lentă* (circa 12 ore).

În faza rapidă, PTH activează pompa de calciu de pe membranele osteocitelor, producând permeabilizarea și deplasarea rapidă a sărurilor de calciu din fluidul canalicular osos în osteocit și, de aici, spre lichidul extracelular de partea opusă. În această fază nu se realizează resorbția fosfaților sau degradarea matricei osoase.

Cea de a doua fază are la bază stimularea osteoclastelor și demineralizarea propriu-zisă a oaselor. Se pare că receptori pentru PTH există numai la nivelul osteocitelor și a osteoblastelor. Sub acțiunea PTH se intensifică proliferarea osteoblastelor din celulele precursoare. Sub acțiunea PTH, ostoblastele mature nu secretă material osos, ci intensifică secreția *prostaglandinelor.* Prin intermediul lor are loc *activarea osteoclastelor.* Sub acțiunea lor se produce hidroliza matricei osoase de către *colagenază* și *enzimele lizozomale,* urmată de eliberarea și transferul atât al calciului, cât și al fosfaților în lichidele extracelulare. Concomitent, PTH crește fosfataza acidă și producerea de acid lactic, favorizând procesul de resorbție și demineralizare osoasă. Temporar se inhibă osteogeneza, ceea ce evită reîncorporarea imediată în os a calciului eliberat.

La nivelul rinichiului, PTH *intensifică resorbția* Ca^{2+} și Mg^{2-} la nivelul tubilor distali și *inhibă resorbția fosfatului și bicarbonaților* la nivelul tubului contort proximal. La nivelul rinichiului PTH activează o enzimă, care catalizează transformarea vitaminei D în *hormonul vitamina D.* Acest hormon mărește absorbția Ca^{2+} la *nivelul intestinului.* Deci, resorbția intestinală a calciului reflectă, pe această cale ocolită, activitatea paratiroidiană, fiind scăzută în hipoparatiroidism și crescută în hiperparatiroidism.

Corpusculii lui Stannius de la teleosteeni sunt asemănători cu glandele paratiroide și secretă un hormon numit *paratirina,* asemănător cu PTH. La pești, acest hormon determină *hipocalcemie.*

Reglarea secreției de PTH. Este controlată de nivelul calciului din sânge: creșterea calcemiei inhibă secreția de PTH, iar scăderea calcemiei intensifică secreția. Deși concentrația fosfaților este afectată de PTH, aceștia nu exercită un efect reglator asupra secreției PTH.

19.11. CALCITONINA

Calcitonina *(CT),* un hormon descoperit relativ recent (Coop, 1962), este un polipeptid format din 32 aminoacizi și secretat de glandele ultimobranhiale (fig. 222). Aceste glande se află individualizate numai la vertebratele branhiate. Se dezvoltă din țesuturile ultimei pungi branhiale, din celulele provenite din crestele ganglionare. La majoritatea mamiferelor, inclusiv la om, aceste celule sunt înglobate în tiroidă, paratiroidă și timus, formând *celulele parafoliculare* sau *celulele C.*

Calcitoninele izolate de la diferite animale diferă între ele. CT de somon, care are în comun cu CT umană doar 29 aminoacizi, este de 30 ori mai activă la om decât CT umană.

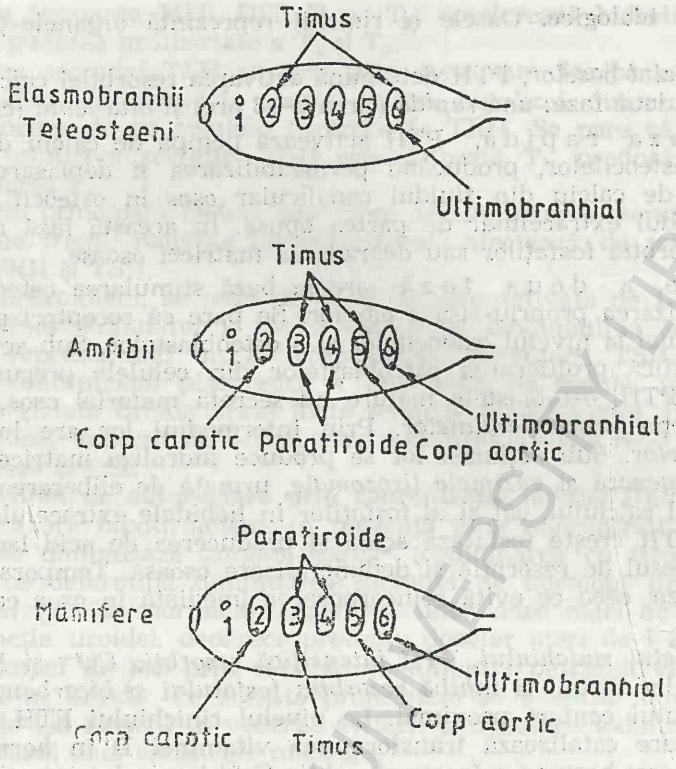


Fig. 222. Derivațiile glandulare din pungile branhiale.

Efecte biologice. Efectele principale ale CT se exercită asupra oaselor și rinichilor. La nivelul osului, CT inhibă proliferarea osteoclastelor și reduce activitatea osteolitică a osteoclastelor. Prin aceasta, resorbția osoasă este diminuată. Efectul hipocalcemic al CT se realizează și prin intensificarea transportului calciului din citosol în mitocondrii, reticul sarcoplasmic, microzomi. CT diminuează activitatea Ca-Mg-ATP-azei din plasmalemă, diminuând efluxul Ca^{2+}.

Tubii proximali ai *nefronilor* prezintă, de asemenea, receptori pentru CT. Prin intermediul lor CT intensifică excreția Ca^{2+} și fosfaților, prin inhibarea reabsorbției lor.

La nivelul *tubului digestiv*, CT conservă calciul. Se pare că acest efect se datorează acțiunii inhibitorii a CT asupra secrețiilor tubului digestiv (sucului gastric și pancreatic), prin care se prelungește durata digestiei. Deși acest proces diminuează rata absorbției Ca^{2+} pe unitate de timp, el determină o absorbție mai completă a calciului din chimul intestinal. Acest proces este intensificat și prin amplificarea sintezei hormonului vitamina D de către CT.

Receptori pentru CT posedă și diverse zone ale SNC și hipofiza.

S-ar putea ca *efectul analgezic* al CT, administrată în doze farmacologice, să fie mediat de receptorii CT de pe membranele neuronale.

La pești, rolul CT nu este cunoscut. Se pare că nu intervine în osteogeneză, deoarece CT este prezentă și la peștii cartilaginoși, iar la cei osoși oasele apar în ontogenie mai repede decât glandele ultimobranhiale.

Probabil că rolul inițial al CT era acela de a îndepărta excesul de Ca^{2+} de la nivelul membranelor celulare a organismelor care trăiau în ape foarte sărate.

Reglarea secreției. Celulele parafoliculare răspund direct concentrației calciului ionic din plasmă. Creșterea calcemiei stimulează secreția CT.

Concentrația plasmatică a CT se mărește după ingestia de alimente. În acest caz efectul stimulator se datorează în special *gastrinei,* dar și *colecistochinin-pancreoziminei, glucagonului* și *secretinei.* În acest mod s-ar putea explica, probabil, declanșarea *tetaniilor* după mese la subiecții hipocalcemici.

19.12. INSULINA

Insulina este sintetizată în *insulele Langerhans,* care la larvele de *Lampetra* sunt incluse în submucoasa intestinală; la unii pești teleosteeni și la unele reptile, insulele sunt grupate sub forma unor mase globuloase în apropierea vezicii biliare, iar la majoritatea vertebratelor se află sub forma unor insule printre țesutul exocrin al pancreasului.

Pe baza caracteristicilor de ultrastructură, s-au identificat următoarele tipuri de celule pancreatice (fig. 223): **A** — secretă glucogen; **B** — secretă insulină; **C** — secretă peptide biogene active; **D** — secretă somatostatină); $\mathbf{D_1}$ — secretă VIP; **PP** — secretă polipeptidul pancreatic) **C** — secretă gastrină; **S** — secretă secretină; **P** — secretă bombezină. Ce-

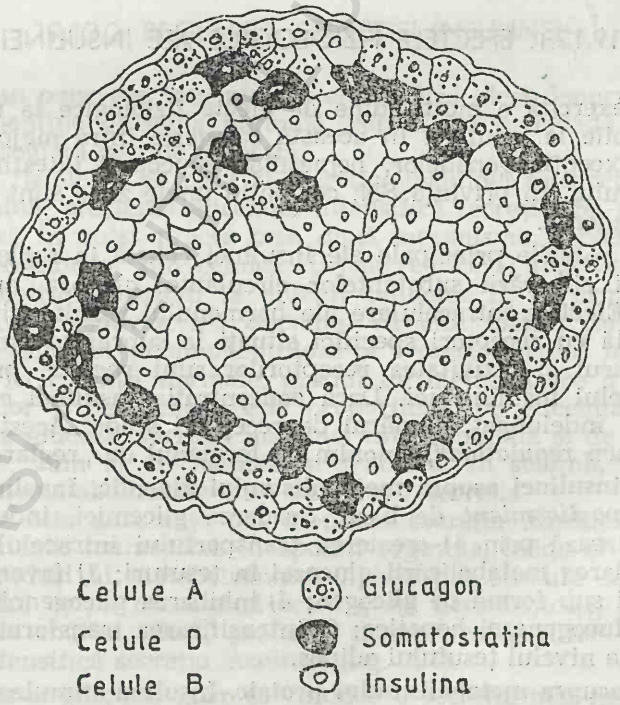


Fig. 223. Aranjarea principalelor tipuri de celule în insulele Langerhans.

lulele Bsau beta repreiznță 75—80%; cele A circa 15%, iar restul glandei este ocupat de celelalte tipuri.

Experimental, celulele B pot fi lezate cu ajutorul *aloxanului* sau al *streptozotocinei*, iar celulele A cu ajutorul *clorurii de cobalt*.

De descoperirea insulinei este legat numele savantului român N. Paulescu, care a preparat pentru prima oară un extract pancreatic cu acțiune hipoglicemiantă (1920). Hormonul pancreatic a fost extras mai târziu de către Banting și Best (premiul Nobel, 1922). Între anii 1948—1952 s-a determinat structura chimică (Sanger), iar în 1966 a fost realizată sinteza insulinei (Kung Yuchting).

Proinsulina și insulina. Insulina este un polipeptid format din 51 aminoacizi dispuși în 2 lanțuri. Ea se secretă sub formă de *proinsulină*, care se prezintă sub forma unui singur lanț polipeptidic, legătura dintre lanțul A și B al insulinei realizându-se prin intermediul peptidului de legătură sau *peptidul C*. Peptidul C este înlăturat la nivel intracelular la scurt timp după sinteza proinsulinei, prin intervenția unei enzime asemănătoare tripsinei. Circa 5% din insulina circulantă se află sub formă de proinsulină, care prezintă o acțiune biologică foarte slabă și, în afara pancreasului, se pare că nu poate fi convertită în insulină.

La diferite specii de animale compoziția insulinei prezintă mici diferențe în secvența aminoacizilor, care nu au repercusiuni asupra activității biologice, dar prezintă proprietăți antigenice, producătoare de anticorpi inactivanți ai insulinei. În condiții normale, inactivarea se realizează sub acțiunea unor *insulinaze hepatice, renale* sau *musculare*, care reduc la jumătate activitatea insulinei după circa 10—15 minute.

19.12.1. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE INSULINEI

Insulina exercită o multitudine de efecte fiziologice la nivelul țesuturilor sensibile la insulină. În această categorie intră majoritatea țesuturilor, cu excepția gonadelor, hematiilor, mucoasei intestinale și, probabil, rinichiului. În privința SN, cel puțin unele zone sunt cu siguranță insulinodependente.

Unul din rolurile principale ale insulinei constă în reglarea captării, depozitării și eliberării substanțelor circulante: glucoza, aminoacizii și acizii grași. Efectele intracelulare ale hormonului rezultă din interacțiunea sa inițială cu receptori specifici situați la suprafața membranei celulare. Numărul și activitatea receptorilor sunt reglate, printre altele, chiar de nivelul insulinemiei. Dacă concentrația insulinei crește pentru un timp mai îndelungat, numărul de receptori scade. Acest fenomen se numește *„down regulation"*, sinonim cu termenul de „reglare reductivă".

Acțiunea insulinei asupra metabolismului glucidic. Insulina constituie *hormonul hipoglicemiant* de bază. Scăderea glicemiei, indusă de insulină, se realizează prin *1)* creșterea transportului intracelular al glucozei; *2)* stimularea metabolizării glucozei în țesuturi; *3)* favorizarea depunerii glucozei sub formă de glicogen; *4)* inhibarea glicogenolizei și *5)* inhibarea neoglucogenezei hepatice; *6)* intensificarea transformării glucidelor în lipide la nivelul țesutului adipos.

Acțiunea asupra metabolismului proteic. Insulina stimulează transportul aminoacizilor în celula și încorporarea lor în proteine. De asemenea,

diminuează proteoliza hepatică și musculară. Oprirea creșterii la copiii diabetici ilustrează rolul insulinei în proteinosinteză și creșterea statoponderală. Interrelația dintre hormonul de creștere, somatomedine și insulină a fost prezentată cu ocazia tratării somatotropinei.

Acțiunea asupra metabolismului lipidic. Insulina reprezintă principalul hormon care asigură stocajul energiei în țesutul adipos și în alte țesuturi. Ea intensifică sinteza trigliceridelor. În prezența insulinei, aproximativ 1/3 din glucidele alimentare sunt convertite în lipide. Paralel cu intensificarea consumului de glucide, insulina reduce utilizarea lipidelor, favorizând atât sinteza, cât și depozitarea lor sub formă de trigliceride. De asemenea, inhibă activitatea *lipazei hormonosenzitive,* implicată în transformarea trigliceridelor în acizi grași și glicerol. „In vivo", această enzimă se află sub un control tonic din partea catecolaminelor, încât o parte din enzimă se află sub formă activă. Insulina contracarează acest efect inhibând conversia lipazei *b* inactive în lipaza *a* activă.

În absența insulinei se intensifică consumul lipidelor, ca urmare a dezinhibării lipazei respective. La nivelul ficatului acizii grași liberi sunt oxidați și transformați în *corpi cetonici,* prezenți în cantități crescute în sângele diabeticilor.

Alte efecte ale insulinei. Insulina accelerează transportul intracelular al K^+, unor medicamente și altor molecule mici. Tratamentele cu insulină pot cauza hipopotasemii, care pot fi, uneori, fatale. De asemenea, insulina crește concentrația Ca^{2+} din citosol care, prin intermediul calmodulinei, poate modifica diverse funcții.

19.12.2. REGLAREA SECREȚIEI INSULINEI

Deoarece un pancreas transplantat chirurgical, deci denervat, este capabil de a menține glicemia normală, reprezintă o dovadă că secreția insulinei este reglată pe cale umorală.

Excitantul fiziologic de bază al secreției insulinei este reprezentat de *glucoza* sanguină: creșterea glicemiei intensifică secreția. Se pare că glucoza acționează în acest proces prin două mecanisme: *direct,* prin activarea glucoreceptorilor din celulele B-pancreatice și *indirect,* prin produșii de catabolism rezultați la nivelul celulelor B, în urma metabolizării glucozei. Într-adevăr, s-a constatat că unii factori care blochează metabolismul glucozei (mannoheptuloza și 2-deoxiglucoza) inhibă secreția insulinei. În condiții normale, gradul de metabolizare a glucozei la nivelul celulelor B pancreatice este proporțional cu glicemia.

În afară de glucoză, secreția insulinei este stimulată și de alte glucide metabolizabile, cum ar fi: *manoza* și *fructoza.* În schimb, galactoza și alte glucide nemetabolizabile nu-i afectează secreția.

O serie de alte substanțe pot modifica secreția insulinei. În cadrul acestora intră unii *aminoacizi,* în special arginina, lizina și leucina.

Și unii produși ai metabolismului lipidic pot stimula secreția insulinei. Aici intră *corpii cetonici* și *acizii grași neesterificați,* când se află în concentrație mărită. Deci, produșii tuturor categoriilor de principii alimentare intensifică secreția insulinei (fig. 224).

Administrarea glucozei „per os" induce o secreție mai mare de insulină, comparativ cu administrarea aceleiași doze i.v. Aceasta sugerează

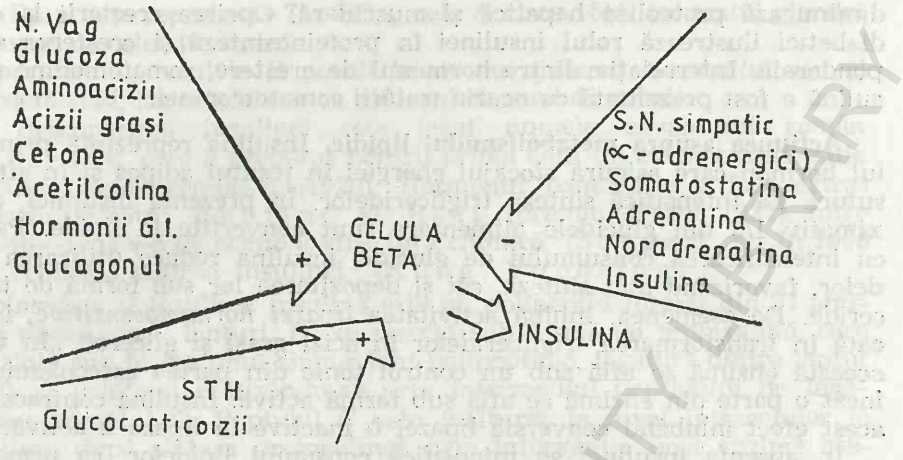


Fig. 224. Reglarea neuroumorală a secreției de insulină.

intervenția unor hormoni gastrointestinali, eliberați în timpul digestiei, asupra secreției de insulină. Dintre hormonii enterici, efect stimulator de bază revine *peptidului inhibitor gastric* (GIP), dar efect insulinosecretor manifestă, în mică măsură, și *secretina, gastrina, enteroglucagonul* și *colecistochinină* (fig. 224).

O serie de alți factori influențează secreția insulinei. Unii din aceștia acționează direct, prin mărirea rezistenței țesuturilor la insulină, prin care se diminuează consumul de glucoză. Hiperglicemia apărută în acest fel intensifică secreția insulinei. În acest mod acționează *glucocorticoizii, somatomamotropina placentară* și *STH*.

Hormonii tropi-adenohipofizari, se pare, intensifică secreția de insulină. *Catecolaminele* și *SN simpatic* manifestă un efect mixt asupra secreției insulinei. Prin intermediul β-receptorilor au efect stimulator, iar prin receptorii ∝-adrenergici inhibă secreția.

Ramurile *nervului vag* drept, care inervează pancreasul și receptorii beta-adrenergici ai nervilor splanhnici, stimulează secreția. La nivelul pancreasului nervul vag stimulează funcția secretorie a celulelor B pancreatice, prin acetilcolina eliberată și prin VIP.

Zonele *hipotalamice* parasimpatice exercită efect insulinosecretor prin intermediul nervului vag. Zona hipotalamică laterală afectează secreția insulinei și pe cale umorală, prin *factorul insulinosecretor*, iar zona hipotalamică ventromediană, prin *factorul insulinoinhibitor*.

Reglarea secreției insulinei se realizează și prin mecanismul feedback negativ furniat de *concentrația insulinei circulante*.

Somatostatina, secretată de celulele D pancreatice sau în stomac, exercită un efect inhibitor asupra secreției de insulină.

Bombezina, un tetradecapeptid izolat din pielea broaștei, al cărui corespondent de la mamifere este un peptid format din 27 aminoacizi, prezent în tractusul digestiv și pancreas, determină *hiperglicemie*.

Endorfinele și encefalinele stimulează secreția insulinei.

Stimularea excesivă a pancreasului endocrin prin factori de natură nervoasă sau umorală poate determina epuizarea celulelor B-pancreatice

urmată de instalarea *diabetului zaharat*. Diabetul se caracterizează, printre altele, prin hiperglicemie, cetoacidoză, glucozurie, poliurie, polifagie și scăderea greutății corporale.

19.13. GLUCAGONUL

Glucagonul este un polipeptid format din 29 aminoacizi legați între ei sub forma unui singur lanț. Se pare că structura lui chimică este identică la toate mamiferele studiate. Este produs de celulele A din insulele Langerhans și celulele A din mucoasa gastrică și duodenală.

Din punct de vedere filogenetic, glucagonul se consideră un hormon apărut mai recent comparativ cu insulina, deoarece insulina se găsește și la nevertebrate, în timp ce glucagonul și celulele A lipsesc la ciclostomi.

Efecte fiziologice. Glucagonul este un hormon *hiperglicemiant*. Acest efect se exercită la nivelul ficatului prin intensificarea: *1)* glicogenolizei și *2)* a neoglucogenezei din aminoacizi. Ca urmare a intensificării catabolismului aminoacizilor, glucagonul intensifică formarea ureei *(ureogeneza)*. La nivelul muscular, glicogenul nu este afectat. De asemenea, nu afectează consumul metabolic al glucozei.

Glucagonul *stimulează lipoliza* și *cetogeneza; stimulează secreția de insulină*, din care cauză efectul lipolitic, la mamifere, este mascat, dar foarte evident la păsări.

Doze mari de glaucogen măresc forța de contracție a inimii *(efect inotrop pozitiv)*.

Glucagonul *stimulează secreția de STH* și *somotostatină* pancreatică De asemenea, stimulează *secreția calcitoninei*, ceea ce ar putea explica efectul hipocalcemic, care apare după administrarea sa.

Concentrația sa din plasmă crește în timpul inaniției și a hipoglicemiei. În aceste condiții, prin glicogenoliza și gluconeogeneza hepatică, glucagonul susține producția hepatică de glucoză.

La unele specii de păsări și amfibieni, glucagonul apare ca factor glucoreglator dominant, din care cauză pancreatectomia acestor specii este însoțită de hipo- și nu de hiperglicemie ca la mamifere.

Controlul secreției: *scăderea glucozei (hipoglicemia)* din sângele ce irigă pancreasul declanșează secreția glucagonului; *hiperglicemia* are un rol inhibitor. Efectul inhibitor maxim apare la o concentrație a glucozei de circa 200 mg/dl sânge și se pare că se realizează prin hiperinsulinemia instalată în aceste condiții.

Insulina are un efect inhibitor asupra secreției glucagonului, care se poate exercita atât paracrin, cât și pe cale sistemică. În lipsa insulinei, ca la diabetici, hiperglicemia nu inhibă secreția glucagonului. Deci, glucoza, prin intermediul insulinei, exercită efecte inverse asupra secreției glucagonului comparativ cu secreția insulinei. Totuși, unii *aminoacizi*, în special cei glucoformatori, sau unii *hormoni gastrointestinali* stimulează atât secreția insulinei, cât și a glucagonului (fig. 225). În felul acesta, glucagonul va stimula gluconeogeneza pe seama aminoacizilor absorbiți, asigurând glucoza necesară țesuturilor; în lipsa hipersecreției de glucagon, insulina ar induce o hipoglicemie severă.

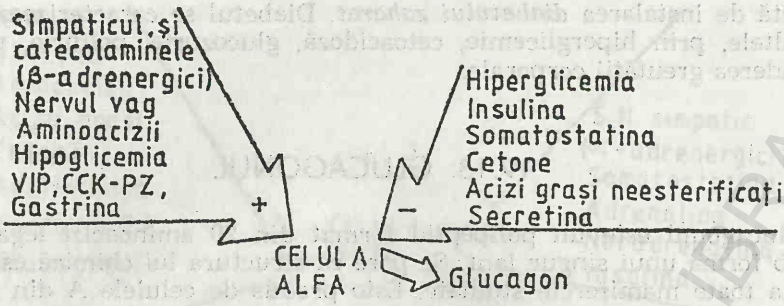


Fig. 225. Reglarea secreției glucagonului:
VIP — peptid intestinal vasoactiv; *CCK—PZ* — colecistochinin-pancreozimina.

Acizii grași liberi, somatostatina pancreatică și *secretina inhibă* secreția de glucagon.

În condiții de solicitare intensă apare o hipersecreție de glucagon prin activarea *simpaticului* și hipersecreția *catecolaminelor* medulosuprarenalei. Aceste efecte sunt mediate de receptorii beta-adrenergici; stimularea receptorilor alfa inhibă secreția.

Ca și în cazul insulinei, *nervul vag* stimulează secreția de glucagon.

19.14. ALȚI HORMONI PANCREATICI

Somatostatina. Este sintetizată în celulele D pancreatice și ale tractusului digestiv (stomac, intestin). Ca și somatostatina hipotalamică, cea pancreatică există sub două forme: *somatostatina 14 și 28*, ambele fiind active.

Rol. În afara rolului de inhibitor al secreției de STH, somatostatina pancreatică și splanhnică inhibă secreția insulinei, glucagonului, polipeptidului pancreatic și a altor hormoni gastrointestinali (fig. 226). Influențarea secreției principalilor hormoni pancreatici s-ar putea realiza atât paracrin, cât și prin descărcarea în capilare. S-a constatat că între celulele A, B, D pancreatice există conexiuni laxe, care permit trecerea ionilor sau a altor molecule de la o celulă la alta, prin care s-ar putea realiza coordonarea funcțiilor secretorii ale celor 3 tipuri principale de celule.

Somatostatina diminuează motilitatea tubului digestiv, prin care poate diminua rata de absorbție a nutrimentelor din lumenul tubului. Prin efectul exercitat asupra tubului digestiv și a secreției insulinei, somatostatina realizează coordonarea între ratele absorbției și metabolizării substanțelor nutritive, evitând producerea unor variații mari ale concentrațiilor lor sanguine.

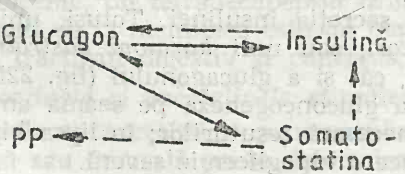


Fig. 226. Interrelațiile hormonilor pancreatici:
linia continuă = stimulează; *linia întreruptă* = inhibă (după Ganong).

Reglarea secreției. Majoritatea factorilor care stimulează secreția insulinei, cum ar fi glucoza, lipidele, aminoacizii, colecistochinina stimulează și secreția somatostatinei. Se pare că și noradrenalina și dopamina stimulează secreția somatostatinei pancreatice și gastrice.

Polipeptidul pancreatic (PP). Este sintetizat din celulele PP din pancreas, stomac și intestinul subțire. La toate speciile de animale studiate PP este format din 36 aminoacizi, dar cu unele diferențe în structura aminoacizilor.

Rolul său fiziologic încă nu a fost stabilit cu precizie. La păsări, PP stimulează secreția gastrică. La șobolan activează evacuarea stomacului și motilitatea intestinului. La om s-a constatat că dozele fiziologice inhibă secreția sucului pancreatic și excreția biliară, deci, efecte inverse CCK. De asemenea, PP diminuează absorbția nutrimentelor.

Reglarea secreției. Ingestia proteinelor stimulează secreția, probabil, prin intermediul unor hormoni gastrointestinali eliberați (VIP, GIP, secretina etc.). Somatostatina și glucoza inhibă secreția PP. Nervul vag stimulează secreția hormonului, ca și receptorii beta-adrenergici.

Galanina *(GAL).* Este un peptid format din 29 aminoacizi, izolat inițial din intestinul de porc. Ulterior a fost identificat în SNC și în structurile nervoase din plexul mienteric. Din punct de vedere funcțional, exercită un efect contractil asupra musculaturii netede a tubului digestiv și inhibă secreția acetilcolinei și a substanței P din neuronii plexului mienteric.

Recent a fost evidențiată o rețea nervoasă în jurul celulelor din insulele Langerhans, care conțin GAL. Injectarea i.v. a GAL dublează secreția de glucagon, iar secreția insulinei și a somatostatinei se diminuează cu 70%. La nivelul pancreasului, GAL ar putea avea un rol important în modularea funcției sale.

19.15. HORMONII GLANDELOR SUPRARENALE (INTERRENALE)

Funcția principală a rinichilor vertebratelor constă în reglarea compoziției ionice a mediului intern, iar glandele interrenale sau corticosuprarenale au apărut ca o necesitate a acestei reglări. Într-adevăr, la toate grupele de vertebrate, aceste glande sunt legate de menținerea echilibrului electrolitic.

La vertebratele superioare, și în special la mamifere, glandele suprarenale conțin o porțiune medulară, situată central, și una corticală, de origine mezodermică, situată periferic. Medulosuprarenala sau celulele cromafine de la nevertebrate și unele vertebrate inferioare, având strânse legături morfofuncționale cu SN simpatic, au fost tratate la SN vegetativ.

La om corticosuprarenala prezintă 3 zone morfologice, care secretă predominant câte una din cele 3 grupe de hormoni: **zona glomerulară,** care secretă *mineralocorticoizi,* **zona fasciculată** și **zona reticulată,** care secretă *glucocorticoizi* și *sexosteroizi* (fig. 227).

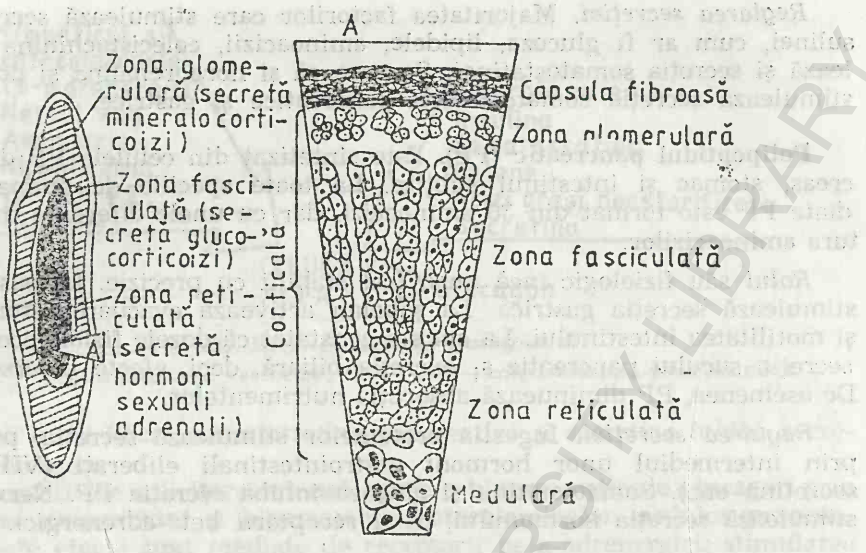


Fig. 227. Zonele suprarenalelor. În partea stângă (*A*) se observă medulosuprarenala (după B a c i u).

Divizarea hormonilor în *mineralo-* și *glucocorticoizi* se bazează pe efectul dominant al hormonilor, deoarece fiecare hormon dintr-o grupă posedă și efecte ale hormonilor din grupa opusă, dar într-un grad mult mai redus.

19.15.1. MINERALOCORTICOIZII

Cel mai activ mineralocorticoid este **aldosteronul,** care la om acoperă 90% din activitatea mineralocorticoidă, restul fiind acoperit de **deoxicorticosteron,** care posedă numai 3% din activitatea mineralocorticoidă a aldosteronului, și de **corticosteron,** care prezintă efecte predominant glucocorticoide.

Acțiunile de bază ale mineralocorticoizilor sunt indicate în figura 228, din care rezultă două efecte de bază: *1*) creșterea reabsorbției Na^+ la nivelul tubilor contorți distali și colectori și *2*), creșterea excreției de K^+. Aceste două efecte principale determină o multitudine de efecte secundare, ca: reabsorbția crescută de cloruri; intensificarea eliminărilor de H^+ prin schimb ionic tubular; alcaloza determinată de hipernatrimie; intensificarea reabsorbției apei la nivelul rinichiului ca urmare a creșterii osmolalității parenchimului renal; polidipsie, care duce la mărirea volumului lichidului extracelular și a volemiei. Toate acestea pot constitui o cauză a hipertensiunii. Aldosteronul intensifică excreția renală și intestinală a Mg^{2+}.

Primele 2 efecte principale ale aldosteronului se pare că se datoresc *intensificării sintezei Na^+—K^+—ATP-azei* de la nivelul zonelor nefronului, supuse acțiunii aldosteronului.

Efectele aldosteronului de la nivel renal se reproduc și la nivelul glandelor salivare, sudoripare, lacrimale și din tubul digestiv.

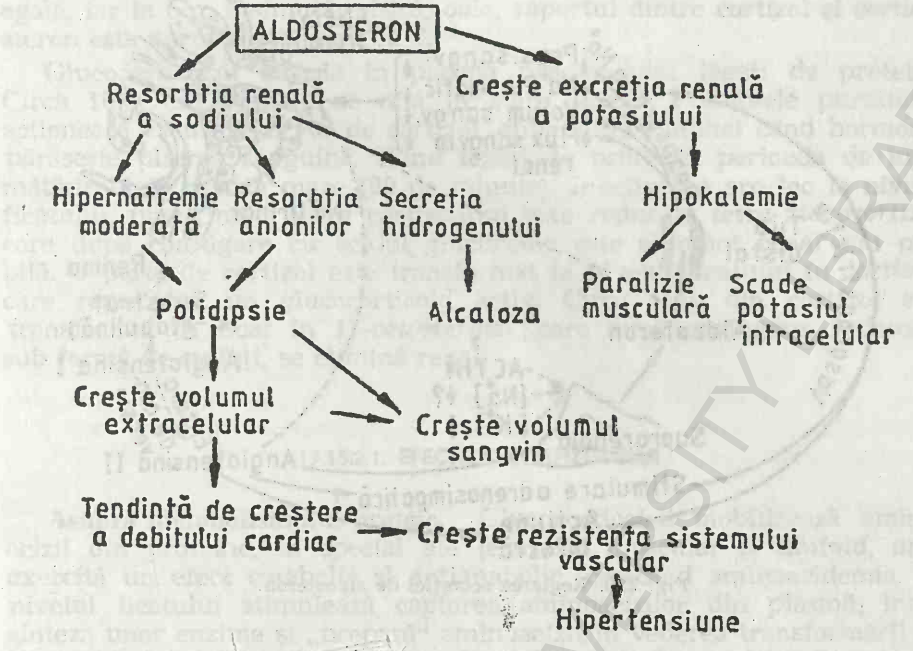


Fig. 228. Efectele de bază ale aldosteronului.

Mineralocorticoizii reprezintă grupul cel mai important de hormoni corticosuprarenalieni. Animalele suprarenoprive pot supraviețui după administrarea de aldosteron sau prin tratament substitutiv cu NaCl 1%, administrat în apa de băut, deoarece în lipsa aldosteronului se pierd zilnic circa 20 g NaCl, ceea ce corespund la 1/5 din cantitatea totală a organismului.

Circa 50% din aldosteronul din circulație se află combinat cu proteine. Timpul de înjumătățire este de circa 20 minute. Inactivarea hormonului are loc la nivelul ficatului și rinichiului; circa 0,2% din aldosteron este excretat, ca atare, la nivelul rinichiului.

19.15.1.1. REGLAREA SECREȚIEI MINERALOCORTICOIZILOR

Sinteza și secreția aldosteronului este dependentă, în primul rând, de *sistemul renină-angiotensină*. Renina este o enzimă produsă de *aparatul juxtaglomerular* (v. *Aparatul excretor*). Aceste celule funcționează ca *baroreceptori*, determinând eliberarea reninei ca urmare a scăderii presiunii sanguine sau a volumului sanguin, și ca *osmoreceptori* de la nivelul *maculei densa*, care declanșează eliberarea reninei în urma modificării compoziției urinei de la nivelul maculei densa (scăderea Na^+). Aparatul juxtaglomerular prezintă o bogată inervație simpatică și, prin *receptorii beta-adrenergici*, stimulează secreția reninei; *scăderea* concentrației *Na^+ plasmatic* intensifică eliberarea reninei (fig. 229).

Renina acționează asupra angiotensinogenului plasmatic (un decapeptid produs de ficat) din care, printr-o succesiune de reacții, se ajunge la *angiotensina II* (octapeptid), cel mai puternic vasoconstrictor natural

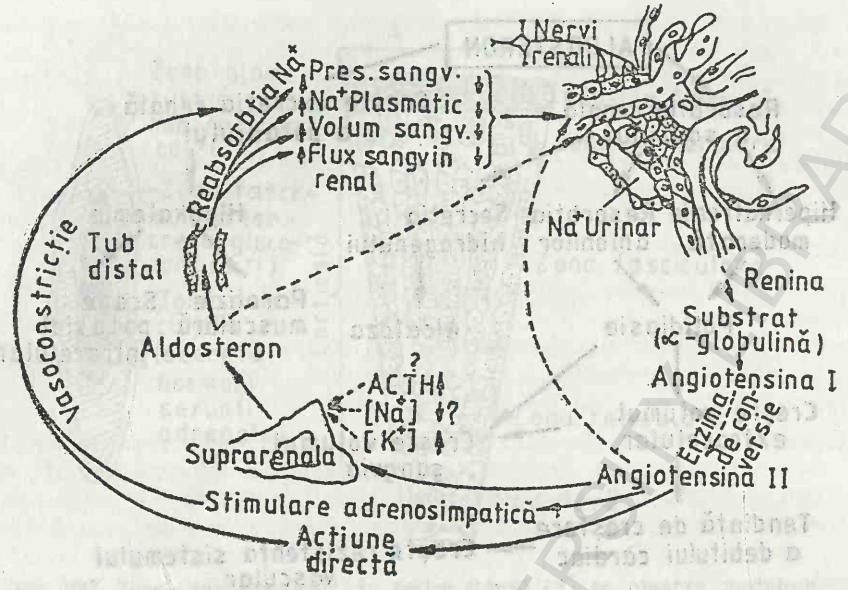


Fig. 229. Reglarea secreției de aldosteron.

și stimulator al secreției de aldosteron; *angiotensina III* (un heptapeptid) este, de asemenea, un potent stimulator al secreției de aldosteron. Angiotensinele, prin intermediul aldosteronului sau prin efectul vasoconstrictor, vor readuce la normal stimulii care au declanșat secreția reninei.

Creșterea neînsemnată a *potasemiei* intensifică secreția de aldosteron, prin acțiunea directă asupra corticosuprarenalei.

Se pare că *hiposodemia* nu constituie un stimul fiziologic al secreției aldosteronului, deoarece pentru a se intensifica secreția lui concentrația plasmatică a Na^+ trebuie să scadă mult sub limite normale.

Un efect permisiv asupra secreției de aldosteron exercită și *ACTH*. Prezența sa în cantități mici este indispensabilă inițierii biosintezei aldosteronului și creșterii eficienței factorilor menționați. În absența ACTH-ului se produce o atrofie parțială a zonei glomerulare și atrofie totală a zonelor fasciculată și reticulată.

La subiecții normali, *ortostatismul* (perioada de zi când activitățile se desfășoară în poziția ortostatică) *crește* concentrația plasmatică a aldosteronului, datorită hipersecreției de renină și diminuării inactivării aldosteronului la nivelul ficatului.

19.15.2. GLUCOCORTICOIZII

La om, activitatea glucocorticoidă este reprezentată, în principal, prin **cortizol,** numit și **hidrocortizon** (95%), alături de care se află în cantitate redusă **corticosteronul** și **cortizonul** provenit din transformarea cortizolului. Raportul dintre cortizol și corticosteron variază la diferite specii de animale. Făsările, șoarecii și șobolanii secretă aproape în exclusivitate corticosteron; câinele secretă cei doi hormoni în proporție aproximativ

egală, iar la om, maimuță, pisică, oaie, raportul dintre cortizol și corticosteron este aproximativ egal cu 7.

Glucocorticoizii circulă în plasmă predominant legați de proteine. Circa 10% din cortizol se află în stare liberă. Proteinele purtătoare acționează ca un rezervor de cortizol, eliberându-l atunci când hormonul părăsește plasma sanguină. Fiind legați de proteine, perioada de înjumătățire este relativ mare (90 de minute). Inactivarea are loc la nivelul ficatului, unde majoritatea cartizolului este redus la *tetra-hidrocortizol*, care după conjugare cu acidul glucuronic este eliminat renal sau prin bilă. O parte de cortizol este transformat la nivelul ficatului în *cortizon*, care reprezintă un glucocorticoid activ. Circa 10% din cortizol este transformat în ficat în *17-cetosteroizi*, care după conjugare, îndeosebi sub formă de sulfați, se elimină renal.

19.15.2.1. EFECTELE CORTIZOLULUI

Asupra metabolismului proteic. Glucocorticoizii mobilizează aminoacizii din proteine, în special ale țesutului muscular și limfoid, unde exercită un efect catabolic și antianabolic, crescând aminoacidemia. La nivelul ficatului stimulează captarea aminoacizilor din plasmă, induc sinteza unor enzime și „prepară" aminoacizii în vederea transformării lor în glucide *(gluconeogeneza)*. Efectul catabolic al glucocorticoizilor asupra metabolismului proteic explică influențele negative ale hormonilor asupra mușchilor, oaselor, țesutului conjunctiv și țesutului limfatic.

Asupra metabolismului glucidic. Cortizonul stimulează sinteza de glicogen ca urmare a gluconeogenezei, pe seama aminoacizilor și a glicerolului și scade utilizarea glucozei la periferie, prin diminuarea sensibilității țesuturilor la insulină. Ca urmare apare *hiperglicemia*, care poate duce la instalarea unui *diabet adrenal*.

În absența glucocorticoizilor, inaniția chiar de scurtă durată poate determina hipoglicemie cu efecte letale.

Asupra metabolismului lipidic Glucocorticoizii exercită un efect permisiv pentru catecolamine, glucagon și STH în mobilizarea acizilor grași și a glicerolului din trigliceridele depuse în țesutul adipos, și intensifică consumul tisular în scop energetic, diminuând consumul de glucoză. Adipokineza poate fi contracarată de insulină, care apare ca urmare a hiperglicemiei indusă de cortizol. Celulele adipoase de la nivelul membrelor, care sunt mai puțin sensibile la insulină, vor fi supuse acțiunii adipokinetice a glucocorticoizilor, în timp ce țesutul adipos al feței și trunchiului, cu răspuns crescut la insulină, va depune grăsime suplimentară (obezitate cu „fața de lună plină" sau „abdomen de batracian", ca în boala Cushing).

Asupra oaselor. Glucocorticoizii, în doze terapeutice, inhibă sinteza de ADN, ceea ce determină o formare neadecvată a osului. Cresc sensibilitatea osteoblastelor la acțiunea parathormonului. Prin aceste efecte se *intensifică osteoliza*. Acest proces este susținut și prin diminuarea absorbției Ca^{2+} la nivelul intestinului și intensificarea *excreției* Ca^{2+} la nivel renal.

Efectele asupra sistemului nervos. În insuficiența corticosuprarenaliană apar modificări ale activității SN, care pot fi tratate numai cu ajutorul flucocorticoizilor. În insuficiență se observă, pe EEG, apariția unor unde cu o frecvență inferioară undelor alfa; apare o creștere a sensibilității la stimuli alfativi și gustativi și unele modificări ușoare ale personalității, constând în iritabilitate, incapacitate de concentrare și frică.

Mecanismul prin care corticosteroizii afectează funcția SNC este, însă, insuficient explorat. Au fost identificați *mineralocorticoizi-receptori,* localizați cu precădere în zonele periventriculare, nucleul tractusului solitar etc. și *receptori pentru glucocorticoizi,* localizați pe neuroni și celule gliale în vaste zone encefalice, incluzând sistemul limbic, hipotalamusul și neuronii aminergici ai căilor descendente (D e W i e d). Corticosteronul, *prin receptorii mineralocorticoizi,* asigură atât *elaborarea,* cât și *conservarea comportamentelor condiționate,* în timp ce prin intermediul *glucocorticoid-receptorilor sunt eliminate comportamentele care nu mai prezintă semnificație biologică.*

Asupra sistemului vascular. În lipsa glucocorticoizilor mușchii netezi vasculari devin refractari la acțiunea adrenalinei și noradrenalinei, iar capilarele se dilată și devin permeabile la soluțiile coloidale. În prezența glucocorticoizilor sistemul vascular este sensibilizat la acțiunea constrictoare a catecolaminelor. Prin acest mecanism, dublat de scăderea permeabilității capilare, cortizolul participă la menținerea volumului și a presiunii sanguine.

Asupra sângelui. *Numărul hematiilor crește:* glucocorticoizii determină *limfopenie* și *eozinopenie,* dar numărul total de leucocite nu scade ci, din contră, crește ușor, deoarece glucocorticoizii *mobilizează neutrofilele* din măduva osoasă.

Asupra limfopoezei. Dozele mari de glucocorticoizi produc atrofia *țesutului limfoid* incluzând timusul, splina și ganglionii limfatici. Ca urmare, lansarea în circulație a limfocitelor T și a anticorpilor este diminuată, iar *capacitatea de apărare* a organismului prin imunitate *este prăbușită.* Se pare că efectul glucocorticoizilor ar consta în *blocarea producerii interleukinei-2* (IL-2) de către limfocitele T, prin care se inhibă proliferarea limfocitelor. Producerea IL-2 este activată de către interleukina-1, secretată de macrofage. Glucocorticoizii blochează producerea IL-1 de către macrofage. S-a sugerat că, prin acest efect de suprimare a răspunsului imun, s-ar putea *evita apariția autoimunizării,* indusă de fragmentele desprinse din celulele afectate.

Glucocorticoizii *stabilizează lizozomii,* prin care diminuează eliberarea enzimelor proteolitice lizozomale și al hialuronidazei. În modul acesta, cortizolul evită apariția sau *împiedică extinderea reacției imflamatorii.*

Asupra tubului digestiv. Glucocorticoizii *stimulează secreția de HCL* și *pepsinogen.* Prin acest mecanism stresurile de lungă durată pot cauza ulcere.

Asupra nefronului. Intensifică filtrarea glomerurală, scad permeabilitatea membranelor pentru apă și, ca urmare, intensifică diureza.

Asupra dezvoltării. La unii amfibieni *metamorfoza continuă* și în lipsa tiroidei, fiind reglată de ACTH și de hormonii corticosuprarenalieni.

Acest proces se află sub controlul *corticotropinei adenohipofizare* (v. *Corticotropina*). ACTH este, de asemenea, necesar menținerii greutății, structurii și vascularizației normale a corticosuprarenalei.

Un slab efect stimulator al steroidogenezei suprarenalei manifestă și *melanotropinele*.

Glucocorticoizii sunt secretați în concordanță cu necesitățile mereu variabile, dar în cazul suprasolicitării de lungă durată pot apărea stări patologice. Epuizarea sistemului hipofizo-suprarenalian a fost observată nu numai la mamifere, ci și la alte grupe de vertebrate.

19.15.3. SEXOSTEROIZII CORTICOSUPRARENALIENI

Suprarenala de la ambele sexe secretă hormoni andogeni, care au aceleași efecte cu androgenii produși de testicule. În cadrul lor intră: **dehidroepiandrosteron** și **androstendion.** Androgenii adrenalieni prezintă o activitate biologică intrinsecă redusă, devenind activi după transformarea lor, în țesuturile periferice, în *testosteron* și *estrogeni.*

Corticosuprarenale secretă și cantități mici de **estrogeni.** *Progesteronul,* care servește ca precursor al celorlalți hormoni steroizi adrenalieni, de regulă, nu pătrunde în sânge sub formă liberă, ci este transformat.

La om, în condiții fiziologice normale, androgenii adrenalieni au un efect nesemnificativ. Hiperproducția lor în primii ani de viață provoacă la băieți *pseudopubertate precoce,* iar la fete — *pseudohermafroditism* și *sindromul adrenogenital* (mărimea clitorisului, intensificarea dezvoltării musculaturii, creșterea părului pe față).

Secreția androgenilor adrenalinei este controlată nu de gonadotropine ci de *ACTH* și, probabil, de un *hormon hipofizar stimulator al secreției de androgeni* adrenalieni.

19.15.4. UNELE ANOMALII ALE SECREȚIEI CORTICOSUPRARENALIENE

Hipofuncția corticosuprarenală (boala Addison). În boala Addison distrugerea largă a parenchimului glandular diminuează progresiv biosinteza tuturor hormonilor adrenali. Insuficiența de aldosteron diminuează reabsorbția Na^+, ceea ce duce la scăderea volumului lichidului extracelular și creșterea valorii hematocritului. De asemenea, apare acidoza ca urmare a diminuării secreției H^+ la nivelul nefronilor, care se realizează în schimbul Na^+ ce se resoarbe. Apare slăbirea miocardului, scăderea debitului cardiac, apar aritmii cardiace, care pot duce la moarte în 4—7 zile.

Lipsa hormonilor glucocorticoizi determină hipoglicemie, imposibilitatea de a mobiliza proteinele și lipidele din țesuturi, ceea ce deprimă alte funcții metabolice. De asemenea, rezistența la infecții este mult diminuată.

Ca urmare a scăderii concentrației glucocorticoizilor circulanți apare hipersecreția de ACTH, care determină pigmentația bronzată.

Hiperfuncția corticosuprarenalelor:

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn). Acest sindrom este provocat de un adenom al zonei glomerulare, care determină hipersecreția de aldosteron. Clinic, se manifestă prin astenie musculară, hipertensiune arterială și poliurie.

Boala lui Cushing. Este determinată de hiperfuncția zonei fasciculate. Se manifestă prin diabet steroid, obezitate cu „față de lună plină", „abdomen de batracian", hirsutism. Poate apărea retenție de sodiu cu creșterea volumului lichidului extracelular, hipertensiune, osteoporoză și hipopotasemie. Simptomatologia este determinată de hipersecreția de cortizol.

CAPITOLUL 20

HORMONII SEXUALI ȘI FUNCȚIA DE REPRODUCERE

Înmulțirea și perpetuarea speciei se realizează la mamifere și la om, în perioada de maturare sexuală, prin acte reflexe și comportamentale specifice sexului, determinate de variațiile hormonilor gonadali.

De regulă, **reproducerea** în regnul animal este o *activitate ciclică* sau *sezonieră*, reproducerea continuă fiind o excepție.

Reproducerea continuă este corelată, de regulă, cu menținerea constantă a condițiilor de mediu, care ar putea fi realizate, de exemplu, în oceane, păduri tropicale, în tubul digestiv care servește drept gazdă pentru multe animale parazite etc. Dar și în cazul când condițiile de mediu se mențin constante, nu toate speciile se reproduc continuu. De exemplu, din cele 60 de specii de păsări, care populează pădurile din Columbia, doar 22 se reproduc continuu.

Atunci când reproducerea este sezonieră, ea trebuie să fie declanșată în perioade precise ale anului, încât în timpul nașterii fătului condițiile de supraviețuire ale acestuia (alimentația, temperatura) să fie optime. Modificările sezoniere ale temperaturii, fotoperiodicității, umidității, alimentației, aerației sau concentrației substanțelor chimice pot declanșa actul reproducerii (fig. 230).

Se pare că hormonii care controlează dezvoltarea organelor sexuale „cronometrează" evenimentele reproductive. Celulele neurosecretoare, identificate la toate grupele de animale pluricelulare, realizează legătura dintre mediul ambiant și aparatul reproducător. La multe nevertebrate neurosecrețiile acționează direct asupra efectorilor, dar la unele moluște, artropode și vertebrate există, de regulă, verigi intermediare. La vertebrate gonadoliberinele, gonadotropinele și hormonii sexuali formează un sistem care controlează dezvoltarea gonadelor, apariția caracterelor sexuale secundare și reproducerea. Acești hormoni, împreună cu SN, reglează comportamentul sexual.

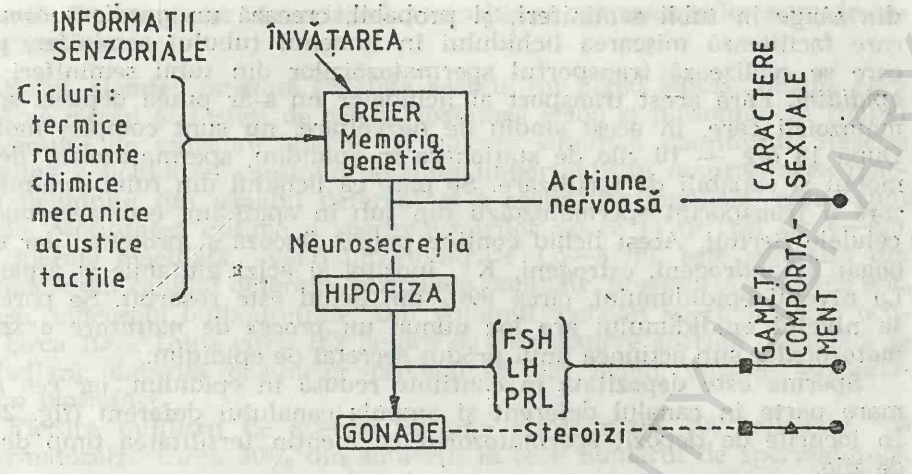


Fig. 230. Schema generală privind controlul reproducerii la vertebrate (după Hoar).

La vertebrate, rolul hipofizei în controlul reproducerii a crescut în decursul filogeniei; la unele vertebrate inferioare *(Agnatha)*, hipofizectomia determină efecte mai puțin drastice comparativ cu gnatostomienii. La *Lampetra*, hipofizectomia întârzie dar nu înlătură gametogeneza; la gnatostomieni, gametogeneza este controlată direct de hipofiză.

La toate vertebratele gonadele posedă și țesut endocrin, care secretă o serie de hormoni steroizi a căror sinteză a fost reglată de hipofiză aproape din primele etape ale filogeniei vertebratelor.

20.1. FUNCȚIA DE REPRODUCERE LA MASCUL

Funcția reproductivă la mascul cuprinde: *1)* procesul de spermatogeneză; *2)* efectuarea actului sexual mascul și *3)* reglarea neurohormonală a funcției sexuale.

Testiculele, ca și ovarele, prezintă atât funcție *endocrină* (sinteza hormonilor steroizi), cât și *exocrină* (spermatogeneza). Cele două funcții majore ale testiculelor sunt separate anatomic: biosinteza androgenilor are loc în glanda interstițială *(celulele Leydig)*, iar spermatogeneza are loc în *tubii seminiferi.*

Spermatogeneza. Procesul de formare a elementelor sexuale are loc în tubii seminiferi ai testiculelor, începând cu al 9—14-lea an de viață și continuă în grade diferite în tot restul vieții. Timpul necesar transformării unei spermatogonii în spermatozoidul adult este de circa 64 de zile. *Celulele Sertoli* din epiteliul germinativ contribuie la transformarea spermatidelor în spermatozoizi și la secreția unor factori hormonali reglatori ai spermatogenezei, cum sunt *estradiolul, inhibina, factorul de creștere* etc., după cum va reieși din cele relatate mai jos.

Celulele Sertoli, prin conexiunile compacte pe care le realizează la nivelul membranei bazale a tubilor seminiferi, formează o *barieră hemato-testiculară.* Această barieră evită pătrunderea unor agenți nocivi

din sânge în tubii seminiferi, și probabil, creează un *gradient osmotic* care facilitează mișcarea lichidului în lumenul tubului seminifer, prin care se realizează transportul spermatozoizilor din tubii seminiferi în *epididim*. Fără acest transport al lichidelor nu s-ar putea deplasa spermatozoizii care, în acest stadiu de dezvoltare, nu sunt complet mobili. După 18 ore — 10 zile de staționare în epididim, spermatozoizii devin mobili și capabili de fertilizare. Se pare că lichidul din tubii seminiferi, care a transportat spermatozoizii din tub în epididim, este secretat de celulele Sertoli. Acest lichid conține puțină flucoză și proteine, dar este bogat în androgeni, estrogeni, K^+, inozitol și acizi glutamic și aspartic. La nivelul epididimului, circa 99% din lichid este resorbit. Se pare că la nivelul epididimului are loc numai un *proces de maturare a spermatozoizilor* sub acțiunea unui produs secretat de epididim.

Sperma este depozitată în cantitate redusă în epididim, iar cea mai mare parte în canalul deferent și ampula canalului deferent (fig. 231). În locurile de depozit spermatozoizii își mențin fertilitatea timp de 42 de zile.

Rolul veziculelor seminale. Se consideră că spermatozoizii sunt depozitați în aceste vezicule, de unde a provenit și denumirea lor. Ele au numai *rol secretor,* producând un material mucos ce conține fructoză, acid ascorbic, fosfați, calciu, prostaglandine etc. În timpul *procesului de emisiune* veziculele seminale își golesc conținutul în canalul ejaculator, concomitent cu golirea canalului deferent. *Fructoza* și alte substanțe din lichidul seminal au *valoare nutritivă,* asigurând supraviețuirea spermatozoizilor până în momentul fertilizării ovulului, iar *prostaglandinele* facilitează contracțiile uterului și trompelor uterine, care ajută la deplasarea spermatozoizilor. În timpul actului sexual, în organismul femeii se secretă reflex *vasopresina* și *ocitocina,* care amplifică contracțiile ute-

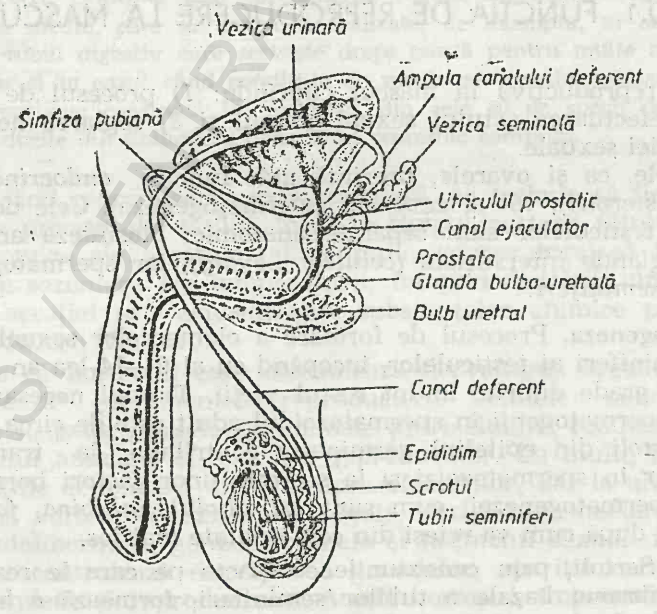


Fig. 231. Aparatul genital masculin (după Guyton).

rine și ale trompelor, favorizând ascensiunea spermatozoilor spre trompele uterine.

Rolul glandei prostată. Prostata secretă un lichid lăptos, alcalin, care conține citrați și fosfați de calciu, fosfatază acidă și plasmină. În timpul procesului de emisiune glanda își golește simultan conținutul. Reacția alcalină a lichidului prostatic prezintă importanță în neutralizarea reacției lichidului din canalul deferent și a secrețiilor vaginale, care sunt acide. Motilitatea optimă a spermatozoizilor apare la un *p*H de 6—6,5.

Sperma ejaculată, având un volum de 1,5—4 ml, este compusă din lichidele din canalul deferent, veziculele seminale, prostată și glandele mucoase, îndeosebi bulbouretrale. Din volumul ejaculat spermatozoizii ocupă circa 10%. După circa 1/2 de oră de la ejaculare sperma coagulată se lichefiază, datorită enzimelor proteolitice din lichid, enzime asemănătoare *plasminei.*

Fiecare mililitru de spermă conține aproximativ 100 milioane de spermatozoizi. Circa 50% din subiecții la care numărul de spermatozoizi s-a redus la 20—40 milioane/ml sunt sterili. Prezența unui număr mare de spermatozoizi se pare că este determinată de necesitatea prezenței *hialuronidazei,* care va dizolva dopul de mucus cervical și straturile externe ale ovulului, în vederea pătrunderii spermatozoidului în ovul. Hialuronidaza este secretată de spermatozoizi în spermă, fiind prezentă și în *acrozomul* spermatozoizilor.

În organism, la *p*H neutru, sperma ejaculată supraviețuiește 1—2 zile, uneori până la 4 zile. La temperaturi mai joase poate fi conservată câteva săptămâni, iar congelată sub —100°C poate fi păstrată peste un an.

Efectul temperaturii asupra spermatogenezei. Creșterea temperaturii testiculelor, inhibă spermatogeneza. Băile zilnice în apă caldă (43—43°C) timp de 30 de minute diminuează spermatogeneza. Prezența testiculelor în scrotum are rolul de a menține aceste glande la o temperatură inferioară celei corporale cu circa 2°C, prin reflexele scrotale, abundența glandelor sudoripade, circulația liberă a aerului în jurul scrotumului și, probabil, prin schimbul termic, adică „mecanismul contracurentului" între arterele și venele spermatice. Nedescinderea testiculelor din abdomen în cursul dezvoltării embrionare — *criptorhidism* — determină degenerarea epiteliului tubilor seminiferi; pentru evitare, este necesară intervenția chirurgicală înainte de 9—10 ani, timp dictat de momentul începerii spermatogenezei. La animale, în mod experimental, se poate ajunge la degenerarea epiteliului tubilor seminiferi, menținând testiculele aproape de corp cu ajutorul unor bandaje.

20.1.1. ERECȚIA ȘI EJACULAREA

Erecția penisului este, în primul rând, un *fenomen vascular,* provocat de o multitudine de căi nervoase, care pot include și scoarța cerebrală.

Semnalele tactile. Pot pleca din zona glandului penisului, de unde, prin *nervii rușinoși interni,* ajung în măduva sacrală și în alte părți ale SNC. În stimularea actului sexual joacă rol și semnalele tactile care pleacă din zonele adiacente penisului: epiteliul anal, scrotum etc.

Excitațiile sexuale pot apărea și în structurile interne: zonele iritate ale uretrei, vezica urinară, prostata, veziculele seminale, testiculele și canalele deferente. Într-adevăr, o cauză a motivației sexuale poate fi produsă de încărcarea organelor sexuale cu secreții.

Motivația sexuală se manifestă la om după contactul său cu anumiți *excitanți exogeni*, prezenți sau doar imaginari, la care se adaugă „impregnarea hormonală" a formațiunilor nervoase ajunse la maturitatea anatomică și funcțională. La maimuță și la om, stimulii olfactivi produși de secrețiile vaginale ale unor acizi grași cu rol de *feromon* cresc motivația sexuală.

Deși *stimulii psihici* adecvați pot intensifica erecția, scoarța cerebrală nu este absolut necesară, deoarece erecția și ejacularea pot avea loc în urma excitării genitale adecvate și după secțiunea măduvei spinării deasupra zonei lombare.

Semnalele eferente parasimpatice plecate din măduva sacrală prin nervii erectori — *nervii pelvici* — dilată arterele penisului, permițând curgerea sângelui cu presiune ridicată în țesutul erector. Vasodilatația se produce ca urmare a eliberării la nivelul terminațiilor parasimpatice ale nervilor pelvici atât a *acetilcolinei*, cât și a *VIP*. Injectarea locală de VIP produce erecția.

Țesutul erectil al penisului este format din sinusuri cavernoase mari, care, în mod normal, sunt relativ golite de sânge, dar care se dilată puternic atunci când sângele arterial circulă cu presiune mare, iar reîntoarcerea venoasă este parțial ocluzionată (fig. 232). Corpii erectili sunt înconjurați de o fascie numită *albuginee;* presiunea ridicată din interiorul sinusurilor „balonează" țesutul erectil în așa măsură, încât penisul devine rigid și alungit.

Când stimulul sexual devine foarte intens, *centrii nervoși simpatici* din L_1—L_2 emit impulsuri ritmice, care ajung la organele genitale prin plexul hipogastric și inițiază *emisiunea*. Procesul de emisiune începe prin contracții peristaltice în canalele epididimului, care determină expulzia spermei în uretra posterioară. Simultan are loc expulzia lichidului seminal din veziculele seminale și din prostată, care se amestecă cu mucusul secretat de glandele bulbo-uretrale. Actul descris reprezintă *procesul de emisiune*.

Contactul lichidului cu uretra posterioară declanșează transmiterea ritmică de semnale din zona sacrată S_1—S_2 prin *nervii rușinoși interni*, în special spre mușchiul bulbo-cavernos, un mușchi scheletic care, prin

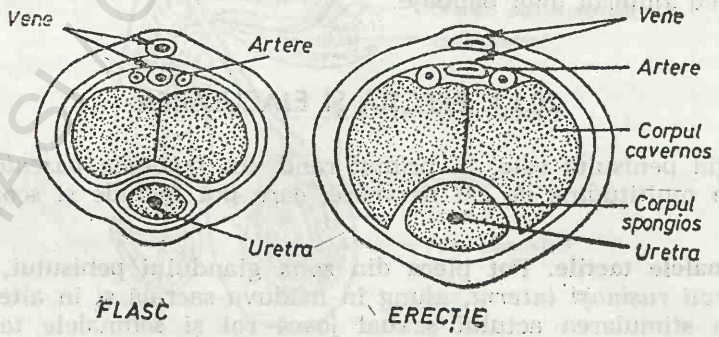


Fig. 232. Mecanismul erecției.

contracții ritmice, comprimă țesutul erectil, determinând expulzia spermei din uretră în exterior. Acest proces constituie *ejacularea* propriu-zisă. Semnalele simpatice vasoconstrictoare ale arteriolelor stopează erecția.

20.1.2. FUNCȚIA ENDOCRINĂ A TESTICULELOR

Testosteronul este principalul androgen secretat de celulele Leydig; **androstendionul** este, de asemenea, secretat de testicul, având slabe proprietăți androgene. Testiculul secretă și **estrogeni.** Celulele Leydig reprezintă sursa majoră a estrogenilor testiculari, dar și celulele Sertoli pot transforma testosteronul în estradiol. Unele etape ale biosintezei androgenilor testiculari, comparativ cu sinteza steroizilor ovarieni, sunt indicate în figura 233.

Testosteronul secretat circulă în sânge legat de proteine. Circa 2—3% se află în stare liberă.

Pentru a-și exercita efectele, testosteronul pătrunde în celule, unde este transformat în cea mai mare parte în *5 α-dihidrotestosteron (DHT),* care are capacitatea de a se lega de aceiași receptori de care se leagă și testosteronul. Complexul receptor-DHT este mai stabil, comparativ cu complexul receptor-testosteron, din care cauză DHT poate fi considerat ca un amplificator al acțiunii testosteronului la nivel tisular.

O varietate de țesuturi, incluzând creierul, glandele mamare și țesutul adipos, poate transforma testosteronul și androstendionul în *estradiol* și *estronă.* La nivel tisular acești estrogeni pot provoca efecte diferite comparativ cu testosteronul, uneori chiar opuse.

Cea mai mare parte din testosteronul circulant este transformată în *17-cetosteroizi,* care se elimină renal. Circa 2/3 din 17-cetosteroizii urinari sunt de origine corticosuprarenaliană și numai 1/3 de origine testiculară.

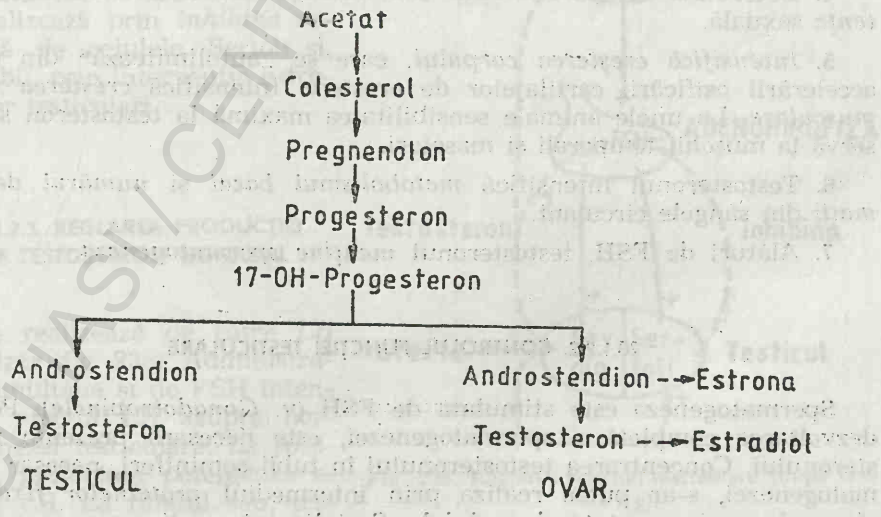


Fig. 233. Biosinteza steroizilor în testicul și ovar.

20.1.2.1. ACȚIUNEA BIOLOGICĂ A ANDROGENILOR

Testosteronul și alți adrogeni produc efecte biologice aproape asupra tuturor țesuturilor corporale. Efectele cele mai importante sunt legate de:

1. Stimularea diferențierii organelor genitale și a hipotalamusului la făt. În timpul dezvoltării embrionare, la ambele sexe, apar două tipuri de *canale (Wolff* și *Müller),* care reprezintă precursori ai organelor sexuale interne. În prezența testosteronului are loc dezvoltarea canalelor Wolff, din care apar structurile genitale interne masculine. În lipsa testosteronului canalele Wolff regresează, iar canalele Müller se transformă în organe genitale femele (uter, trompele uterine și partea superioară a vaginului). Testosteronul nu acționează direct asupra canalelor Müller.

Celulele Sertoli, din tubii seminiferi care au apărut, secretă un *hormon antimüllerian,* care determină regresarea canalelor Müller.

Sinusul urogenital și *tuberculul genital* reprezintă structurile primitive din care *apar organele genitale externe.* Masculinizarea acestor structuri în vederea formării penisului, crotumului și a prostatei, depinde de prezența testosteronului secretat de făt. În lipsa androgenilor aceste structuri se transformă în organe genitale femele.

2. În timpul instalării pubertății, secreția mărită de testosteron stimulează, prin DHT, *dezvoltarea caracterelor sexuale primare* până la vârsta de circa 20 de ani: creșterea penisului, dezvoltarea scrotumului, a testiculelor și a glandelor anexe: seminale, prostata, bulbo-uretrale. În perioada dezvoltării fetale, testosteronul *determină descinderea testiculelor* în scrotum.

3. Stimularea *dezvoltării caracterelor sexuale secundare:* îngroșarea vocii ca urmare a dezvoltării laringelui și a îngroșării corzilor vocale; creșterea bărbii, a pilozității în zonele axilară și pubiană. Se dezvoltă glandele sebacee; din hipersecreția lor rezultă, la adolescent, acneea, care dispare după câțiva ani, ca urmare a adaptării la hormon.

4. Determină *comportamentul combativ* și facilitează *libidoul* și *potența* sexuală.

5. *Intensifică creșterea corpului,* care se „autolimitează" din cauza accelerării osificării cartilajelor de creștere. Intensifică *creșterea masei musculare.* La unele animale sensibilitatea maximă la testosteron se observă la mușchii temporali și maseteri.

6. Testosteronul intensifică *metabolismul bazal* și *numărul de hematii* din sângele circulant.

7. Alături de FSH, testosteronul *menține spermatogeneza.*

20.1.2.2. CONTROLUL FUNCȚIEI TESTICULARE

Spermatogeneza este stimulată de FSH (v. *Gonadotropinele).* Pentru dezvoltarea completă a spermatogenezei, este necesară prezența testosteronului. Concentrarea testosteronului în tubii seminiferi, necesar spermatogenezei, s-ar putea realiza prin intermediul *proteinelor fixatoare de androgeni* secretate de celulele Sertoli; prin *acțiunea paracrină* a

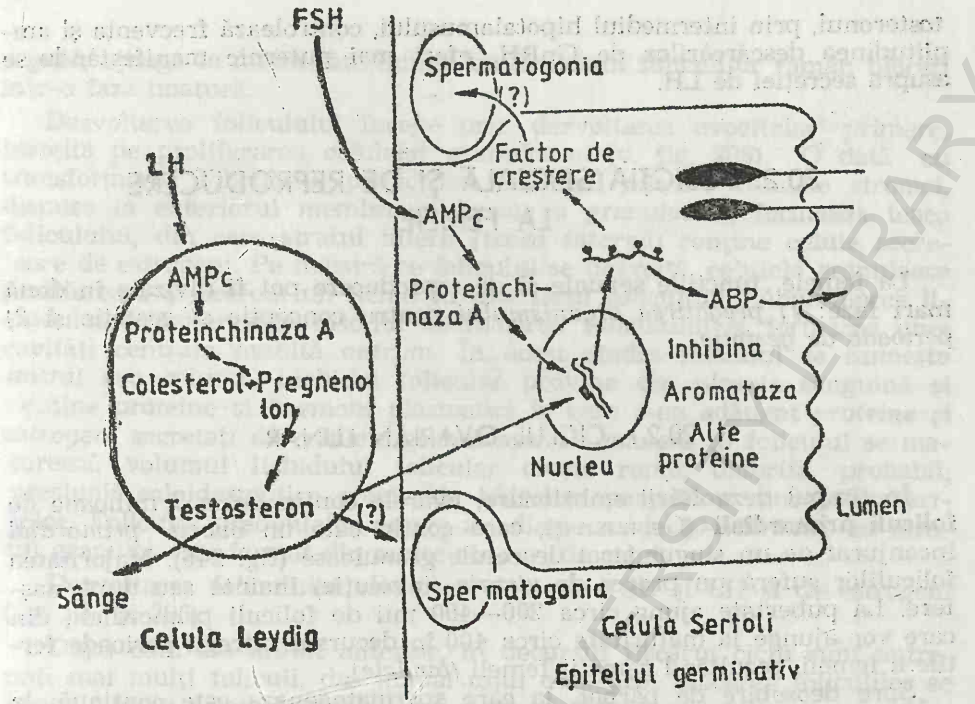


Fig. 234. Acțiunea FSH și LH asupra testiculelor:
ABP = proteina fixatoare de androgeni (după Goodman).

testosteronului asupra tubilor seminiferi și/sau prin intermediul *mecanismului contracurentului* între venele și arterele seminale. Se pare că celulele Sertoli secretă un *factor de creștere* care, împreună cu testosteronul, reglează mitoza și meioza celulelor germinale (fig. 234).

Controlul secreției de FSH se realizează prin *inhibina* secretată de celulele Sertoli și, probabil, prin intervenția *estrogenilor* testiculari.

20.1.2.3. REGLAREA PRODUCȚIEI DE TESTOSTERON GONADAL

Se realizează de către *LH* hipofizar (fig. 235). Administrarea simultană și de FSH intensifică efectul LH asupra hormogenezei testiculare. La rozătoare, *prolactina* potențează efectul LH. La rândul său, tes-

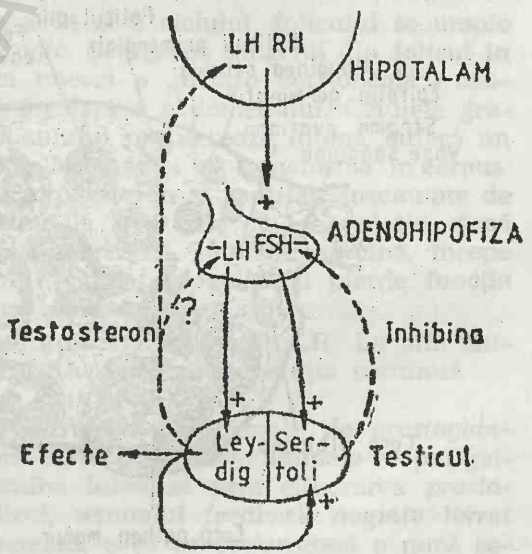


Fig. 235. Reglarea funcției testiculare (după Ganong).

tosteronul, prin intermediul hipotalamusului, controlează frecvența și amplitudinea descărcărilor de GnRH, efect mai puternic manifestându-se asupra secreției de LH.

20.2. FUNCȚIA SEXUALĂ ȘI DE REPRODUCERE LA FEMEIE

La femeie, funcțiile sexuale și de reproducere pot fi divizate în două mari faze: *1) pregătirea organismului* pentru concepție și gestație și *2) perioada de gestație.*

20.2.1. CICLUL OVARIAN LUNAR

În timpul dezvoltării embrionare, ovarele conțin peste 7 milioane de **foliculi primordiali** (G a n o n g), care conțin câte un *ovocit primordial* înconjurat de un singur strat de celule granuloase (fig. 246). Majoritatea foliculilor suferă un proces de *atrezie* (involuție) înainte sau după naștere. La pubertate ajung circa 200—400 mii de foliculi primordiali, din care vor ajunge la maturitate circa 400 în decursul întregii perioade fertile a femeii, rezultând gameții femeli *(ovulele).*

Spre deosebire de bărbat, la care spermatogeneza este continuă, la femeia ajunsă la pubertate (în jurul vârstei de 12—14 ani), dezvoltarea și eliminarea gameților maturi (ovule), are loc periodic (ciclic). În timpul fiecărui ciclu este antrenat un număr redus de foliculi din care, de

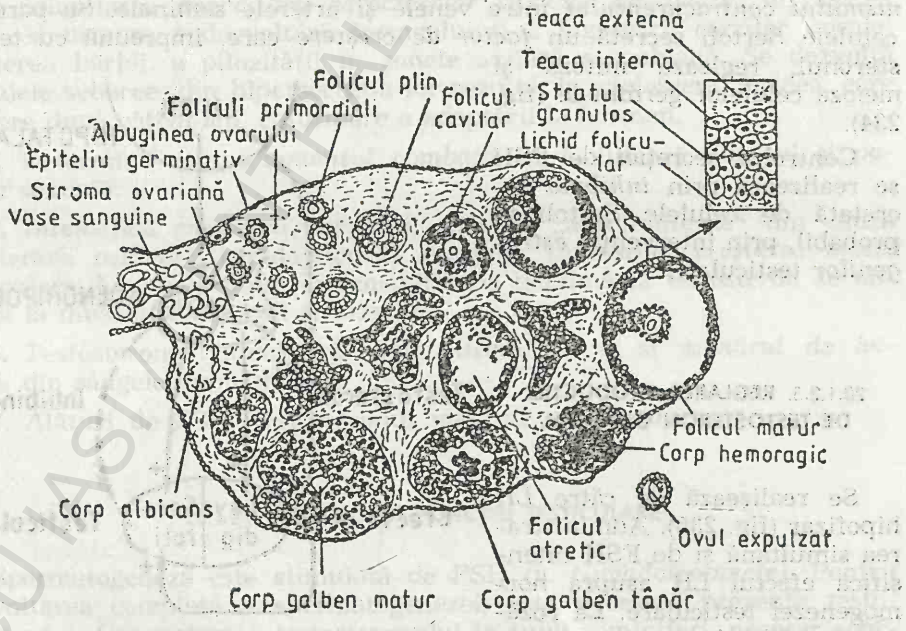


Fig. 236. Stadiile creșterii foliculilor ovarieni și formarea corpului galben (după M o g o ș și I a n c u l e s c u).

regulă, ajunge la maturitate numai unul. Restul foliculilor rămân blocați într-o fază imatură.

Dezvoltarea foliculului începe prin dezvoltarea ovocitelor primare, însoțită de proliferarea celulelor granuloasei (v. fig. 208). O dată cu transformarea foliculului primordial în **folicul primar**, celulele stromei, dispuse la exteriorul membranei bazale a granuloasei, formează teaca foliculului, din care stratul intern *(teaca internă)* conține celule secretoare de estrogeni. Pe măsură ce foliculul se dezvoltă, celulele granuloase proliferează și secretă un lichid în interiorul foliculului. Acumularea lichidului folicular este însoțită de mărirea foliculului și formarea unei cavități centrale numită *antrum*. În acest stadiu foliculul se numește *antral* sau *cavitar*. Lichidul folicular provine din plasma sanguină și conține proteine și hormoni plasmatici la care s-au adăugat *proteine și estrogeni* secretați de celulele granuloase. Pe măsură ce foliculul se maturează volumul lichidului folicular crește rapid, datorită, probabil, presiunii coloidosmotice create de hidroliza parțială a mucopolizaharidelor. Foliculul preovulator atinge un diametru de 10—20 mm, iar stratul granulos este format din multe rânduri de celule.

Dezvoltarea foliculului este controlată de FSH și LH și de estrogeni (fig. 237 și 208).

După cum s-a arătat anterior, în decursul fiecărui ciclu sunt antrenați mai mulți foliculi, dar numai unul ovulează. Blocarea foliculilor se poate face în orice stadiu în care a ajuns, după care apare atrezia. Mecanismul fiziologic care controlează acest proces este slab cunoscut. S-ar putea să intervină un *factor inhibitor al maturării foliculare* de natură peptidică, rezultat din acțiunea enzimelor proteolitice eliberate de celulele granuloase ale foliculului dominant. De asemenea, s-a constatat că administrarea unor *doze mari de gonadotropine* purificate determină dezvoltarea simultană a mai *multor foliculi*.

După *ovulație*, care are loc în a 14 zi a ciclului, foliculul se umple cu sânge, formând un *corp hemoragic*. Scurgerea sângelui din folicul în cavitatea abdominală poate cauza uneori o „iritare peritoneală", cauzând o ușoară durere în partea inferioară a abdomenului. Celulele granuloase și ale tecii interne ale foliculului proliferează intens, suferă un *proces de luteinizare* (acumulare de luteină) și se transformă în **corpus luteum** *(corpul galben)*. El secretă progesteron și cantități însemnate de estrogeni. Atinge dimensiuni maxime la 8—9 zile de la ovulație, după care, atunci când nu intervine fecundarea și, implicit, sarcina, începe procesul de involuție. După circa 12 zile postovulatorii pierde funcția secretorie și se transformă în **corpus albicans** *(corp alb)*.

Procesul de luteinizare a foliculului este inițiat de LH. La alte animale LH inițiază luteinizarea, iar PRL determină secreția continuă.

Luteoliza. Este determinată de *estrogeni* și îndeosebi de *prostaglandine*, care inhibă efectul LH asupra AMP . La unele animale corpul galben secretă *ocitocină*, care determină luteoliza prin eliberarea *prostaglandinelor*. Ca urmare a luteolizei, semnalul feedback negativ livrat de estrogeni și progesteron diminuează, ceea ce declanșează o nouă secreție de FSH și LH ce vor iniția un nou ciclu ovarian.

La alte mamifere ciclul ovarian este similar, dar se produce ovulația mai multor foliculi, ceea ce determină *sarcină poligemelară*.

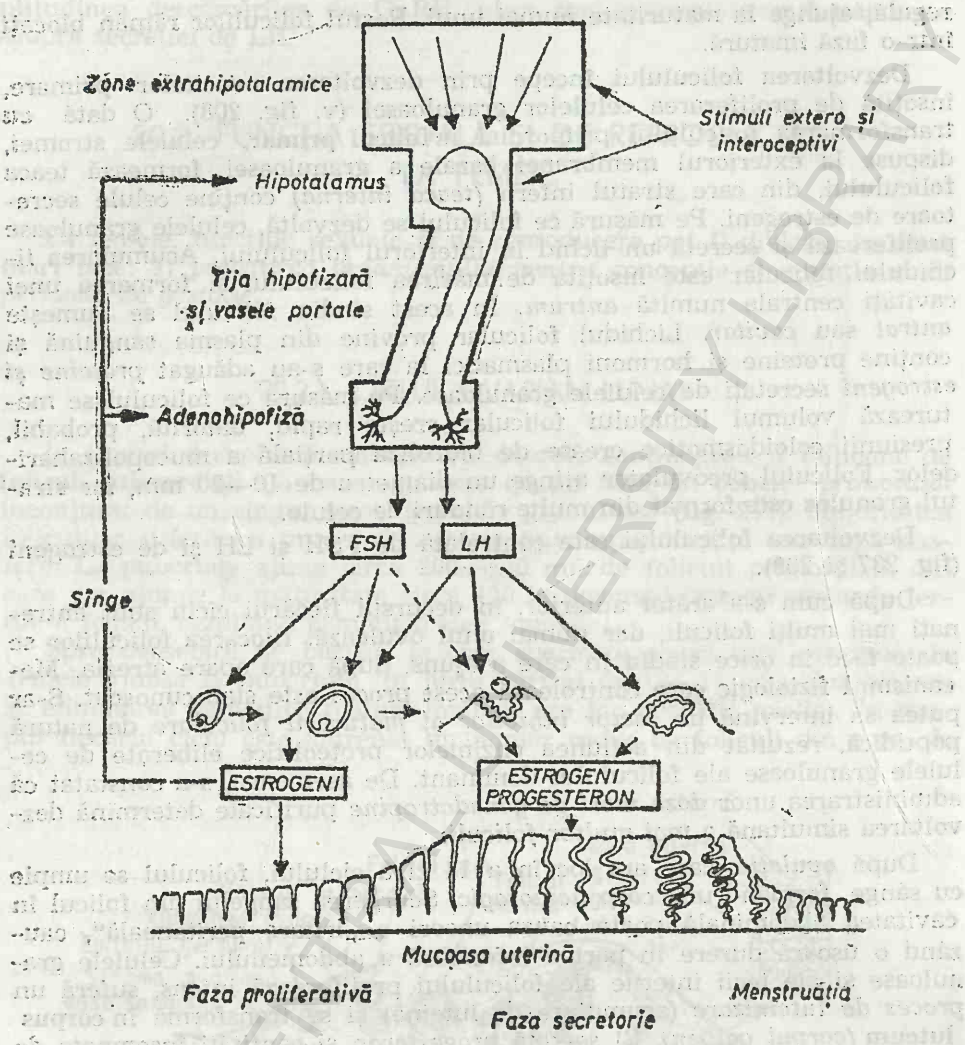


Fig. 237. Controlul ciclului ovarian și endometrial (după Ruch, Patton).

Faza luteală adevărată este prezentă numai la mamifere, dar și la unele nemamifere se poate forma corpul galben.

Ovulația reflexă. La femelele de pisică, iepure, nurcă și la alte câteva manifere, la care perioada de estru este lungă, ovulația se produce după copulație, în mod reflex. Calea aferentă a reflexului de ovulație este reprezentată de excitațiile din sfera genitală, vizuală, olfactivă, auditivă, care converg în zona hipotalamică și induc secreția explozivă de LH.

La șobolan, maimuță și om ovulația reprezintă un fenomen ciclic, dar pot fi implicate și mecanismele reflexe descrise mai sus. La femeie, stimulii emoționali pot influența profund ciclul ovarian.

20.2.2. CICLUL ENDOMETRIAL

Simultan cu ciclul ovarian au loc modificări ciclice și la nivelul *endometrului uterin,* care prezintă 3 faze: *proliferativă* (estrogenă), *secretorie* (progestațională) și de *descuamare* (menstruație) (v. fig. 237).

Faza proliferativă. După perioada menstruală endometrul proliferează și devine mult mai gros. Arterele spirale se alungesc, iar glandele endometrului își măresc dimensiunile. În momentul ovulației grosimea endometrului ajunge la 2—3 mm. Aceste modificări morfologice se produc sub acțiunea estrogenilor foliculilor în dezvoltare.

Faza secretorie. Este produsă de secreția simultană de estrogeni și progesteron de către corpul galben (v. fig. 237). Durata ei este foarte constantă (14 zile), modificarea duratei ciclului menstrual fiind determinată de numărul zilelor cât durează faza proliferativă. În această fază are loc creșterea glandelor, care devin spiralate, iar lumenul lor se umple cu secreții. În ultima etapă a fazei luteale endometrul devine foarte vascularizat și bogat în glicogen; grosimea lui ajunge la 5—6 mm. Aceste modificări morfo-funcționale sunt necesare în vederea implantării ovulului fertilizat. Celulele trofoblastice ale morulei, rezultate din diviziunea ovulului fecundat, digeră endometrul și utilizează substanțele nutritive astfel solubilizate.

Menstruația. Dacă oul nu s-a implantat, corpul galben menstrual involuează din cauza scăderii accentuate a concentrației de LH. Cu 2 zile înainte de menstruație, cantitatea de estrogeni și progesteron scade brusc (v. fig. 210). Ca urmare, grosimea endometrului scade la 65% din valoarea avută. Se produce o secreție locală de *prostaglandine,* care produc spasmul vascular și începutul necrozei în endometru. Are loc un proces de descuamație și eliminare prin fluxul menstrual al endometrului. Durata mentruației este, în medie, de 3—5 zile, dar se întâlnesc și cazuri cu durată de o zi sau 8 zile, care sunt considerate normale. Cantitatea normală de sânge care se elimină este în jur de 30 ml. Valori peste 80 ml sunt considerate patologice. Acest lichid care se elimină (sânge și lichid seros) conține o cantitate enormă de *leucocite,* care măresc rezistența uterului la infecții. Normal, lichidul menstrual nu coagulează, datorită *fibrinolizinei* eliberate de endometru. După circa 5 zile de la începutul menstruației hemoragia încetează prin reepitelizarea endometrului în acest timp.

*

Modificări ciclice la nivelul colului uterin. Deși reprezintă o continuare a uterului, celulele colului uterin au unele diferențe. Mucoasa lui nu se descuamează periodic, dar mucusul cervical suferă modificări ritmice. În faza foliculară, sub acțiunea estrogenilor, mucusul devine mai fluid și mai alcalin, ceea ce va favoriza supraviețuirea și transportul spermatozoizilor. În faza luteală, sub acțiunea progesteronului, mucusul devine mai vâscos și celular. În perioada ovulației mucusul devine subțire și elastic. După ovulație se îngroașă.

Ciclul vaginal. Sub influența estrogenilor epiteliul vaginal devine cornificat, iar celulele cornificate se pot observa în frotiurile vaginale. Sub influența progesteronului se secretă un mucus vâscos, iar epiteliul proliferează și devine infiltrat cu leucocite.

Modificări ciclice ale glandelor mamare. Estrogenii determină proliferarea canalelor galactofore, iar progesteronul determină creșterea lobulilor și a alveolelor. Mamelele se dilată, devin mai turgescente și pot apărea ușoare senzații dureroase în ultimele 10 zile care preced menstruația. Toate acestea se datoresc, probabil, distensiei canalelor hiperemiei și edemului țesutului interstițial al glandei mamare. Simptomele regresează în timpul menstruației.

Modificările din timpul contactului sexual. La femei pereții vaginului se umectează datorită transsudării lichidelor prin membrana mucoasă. Glandele vestibulare secretă un mucus lubrefiant. Porțiunea superioară a vaginului este sensibilă la întinderi, iar stimulii tactili din zona labiilor mici și a clitorisului se însumează cu cei din zona vaginului. Ca și la bărbat, aceste semnale sunt amplificate cu semnalele care pleacă din zona mamelonară, optică, acustică, olfactivă, care contribuie la apariția *orgasmului,* în timpul căruia se produc contracții ritmice ale vaginului, mediate de sistemul vegetativ. Semnalele transmise prin nervii rușinoși, produc contracții ritmice ale mușchilor bulbo- și ischiocavernoși. Contracțiile vaginale pot facilita deplasarea spermatozoizilor, dar ele nu sunt indispensabile, deoarece fertilizarea ovulului nu depinde de apariția orgasmului.

Indicatori ai ovulației. Un indicator al ovulației este reprezentat de modificarea temperaturii bazale. Se ia temperatura dimineața înainte de sculare. În perioada ovulației, temperatura, de regulă, crește datorită, probabil, secreției de progesteron care are efect termogenetic. Perioada de supraviețuire a ovulului expulzat este de circa 72 de ore; fertilitatea maximă durează, probabil, mai puțin de 1/2 din acest interval, iar spermatozoizii își păstrează capacitatea fertilă maximă, probabil, 48 de ore. De aici rezultă că perioada fertilă, în cazul unui ciclu de 28 de zile, nu durează mai mult de 120 de ore. Totuși, au fost semnalate cazuri de fertilizare a ovulului în urma actului sexual practicat în oricare zi a ciclului.

20.2.3. CICLUL SEXUAL LA MAMIFERELE NEPRIMATE

La om și primate, care prezintă descuamarea endometrului, activitatea ciclică sexuală poartă denumirea de *ciclu menstrual.*

La animale, la care menstruația lipsește, ciclul respectiv se numește **ciclu estral.**

Modificările hormonale care guvernează acest ciclu sunt, în esență, aceleași. El prezintă 4 faze: *estru, metestru, diestru* și *proestru.* Stadiul estral poate fi stabilit pe baza analizei frotiului vaginal.

De regulă, femela acceptă masculul în perioada de *estru* sau „de călduri". Tot în faza de estru *se produce și ovulația,* care are loc reflex: semnalele din timpul „coitului" acționează asupra hipotalamusului, care declanșează secreția explozivă de LH necesar ovulației.

La șobolan sau șoarece, ciclul estral durează 4—5 zile. Estrul durează 9—15 ore și este controlat de FSH și estrogeni. În estru, uterul devine mărit și edematos.

Modificările ulterioare depind de contactul sexual cu masculul. În lipsa copulației ciclul rămâne aproape complet folicular.

În *metestru* (10—14 ore) se formează un mic corp galben, care secretă o cantitate redusă de progesteron. Corpul galben regresează în *diestru* (60—70 ore), când uterul devine mic și anemic.

Proestrul (circa 12 ore) reprezintă faza preparatorie pentru estrul următor — formarea unui nou folicul și mărirea treptată a uterului în vederea implantării ovulului în faza de estru.

Șobolanul și șoarecele sunt animale *poliestrice*. Multe animale prezintă numai un ciclu estral pe durata unui an. La aceste animale, între metestru și proestru se interpune o perioadă lungă de *anestru* (similară perioadei de diestru).

20.3. HORMONII SEXUALI FEMELI

Există două tipuri de hormoni sexuali ovarieni: *estrogeni* sau foliculari și hormoni *progestativi* (sau luteinici).

Hormonii estrogeni. Sunt secretați în lichidul folicular de către teaca internă și stratul granular al foliculului ovarian. Estrogenii sunt secretați și de corpul galben, placentă, corticosuprarenală și testicule.

Sinteaza estrogenilor implică *formarea lor din androgeni* (fig. 238). Pot apărea și *în sistemul circulator* prin aromatizarea androstendionului (v. fig. 238). De asemenea, *stroma ovarului* secretă androgeni și estrogeni, dar la femeie, în perioada fertilă (premenopauză), cantitatea lor este nesemnificativă.

Acești hormoni circulă în plasmă în combinație cu diferite proteine. Circa 3% din estrogenii plasmatici se află în stare liberă. Concentrația lor plasmatică este foarte redusă și prezintă mari variații în decursul unui ciclu, având *două maxime:* unul preovulator, care declanșează secreția explozivă de LH, și altul la mijlocul fazei luteale (v. fig. 210).

Ovarul sintetizează *17 β-estradiol,* cel mai potent estrogen natural, care se află „în echilibru" în circulație cu *estrona* (v. fig. 238). Estrona este metabolizată în continuare în *estriol,* care prezintă cele mai slabe potențe estrogene. Inactivarea tuturor estrogenilor se face în special la nivelul ficatului prin oxidare sau transformare în sulfați și glucuronizi, după care o mică parte se elimină prin bilă, iar majoritatea pe cale renală.

20.3.1. EFECTELE ESTROGENILOR

Estrogenii exercită *efecte multiple* și *complexe*. Asupra organelor sexuale femele determină transformarea lor din stadiul infantil în cel caracteristic femeii adulte: creșterea dimensiunilor trompelor uterine, a uterului și vaginului; se dezvoltă organele genitale externe, cu depunerea grăsimilor în labiile mari și mărirea labiilor mici, apariția pilozității pubiene. Se modifică epiteliul vaginal din cuboidal în multistratificat, prin care se mărește rezistența. Uterul crește de 2—3 ori. Chiar și după maturizarea organelor genitale interne, menținerea dimensiunilor și funcțiilor lor necesită prezența estrogenilor și a progesteronului. Sub acțiunea estrogenilor se declanșează *faza proliferativă* a mucoasei uterine.

Estrogenii facilitează creșterea foliculilor ovarieni. Intensifică activi-

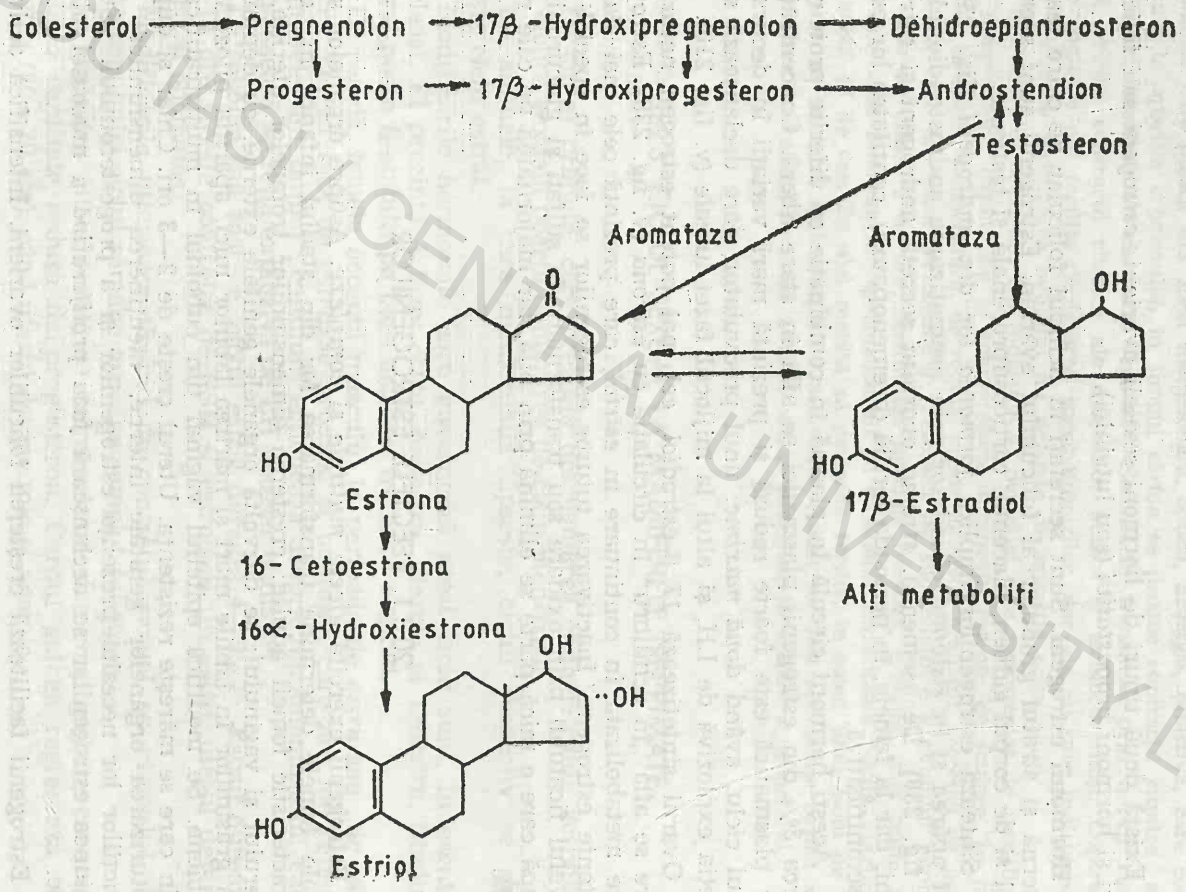


Fig. 238. Biosinteza și metabolismul estrogenilor (după G a n o n g).

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

tatea spontană a musculaturii uterine. În absența estrogenilor musculatura uterină nu reacționează la stimuli de tracțiune sau alți stimuli.

Estrogenii sensibilizează ovarele la acțiunea gonadotropinelor, iar a uterului, la acțiunea ocitocinei, în special după apariția receptorilor uterini pentru ocitocină.

Hormonii estrogeni stimulează creșterea, dezvoltarea și pigmentarea glandelor mamare, ca urmare a dezvoltării țesutului stromal, a sistemului canaliculelor și a depunerii grăsimii în țesutul glandei mamare.

Estrogenii stimulează depunerea grăsimii subcutanate, care duce la instalarea habitusului feminin caracteristic.

La nivelul trompelor uterine se produc fenomene proliferative similare celor din endometru, dublate de intensificarea motilității cililor în vederea deplasării ovulului fertilizat spre uter.

Estrogenii stimulează creșterea în lungime a oaselor, dar prin accelerarea osificării cartilajelor de cerștere se oprește creșterea în înălțime. Estrogenii intensifică absorbția calciului la nivelul intestinului, prin stimularea sintezei hormonului vitamina D și intensifică secreția calcitoninei. După menopauză, o dată ce încetează secreția de estrogeni, apare tendința la osteoporoză și la fracturi osoase.

Asupra SNC estrogenii sunt răspunzători de comportamentul estral la animale, iar la om măresc libidonul.

Estrogenii inhibă secreția de FSH. La puii de găină și la bovine, stimulează anabolismul proteic prin stimularea secreției de androgeni suprarenalieni. Din această cauză, în unele țări se practică tratamentul vitelor cu estrogeni, în vederea creșterii sporului în greutate.

Estrogenii rețin apa și sărurile, determină scăderea concentrației colesterolului plasmatic și împiedică instalarea aterosclerozei.

Ei s-ar putea să fie răspunzători de frecvența scăzută la femei a infarctului miocardic și a altor complicații vasculare. Totuși, dozele farmacologice de estrogeni, administrate oral, facilitează instalarea trombozelor prin acțiunea asupra ficatului, care modifică sinteza factorilor de coagulare.

20.3.2. HORMONII PROGESTATIVI

Hormonii cu acțiune progestativă sunt reprezentați de: *progesteron* și *17-hidroxiprogesteron.*

Progesteronul. În perioada ciclului ovarian și în primul trimestru de sarcină, progesteronul este secretat aproape în întregime de *corpul galben.* În ultimele două trimestre de sarcină, această funcție este preluată de placentă. Progesteronul reprezintă un produs intermediar al biosintezei steroizilor la nivelul tuturor țesuturilor care secretă hormoni steroizi (v. fig. 233). Cantități reduse de progesteron pot pătrunde în circulația generală din testicule și corticosuprarenală.

Progesteronul circulă în sânge în special legat de proteine. Circa 1—26% se află sub formă liberă. Are o perioadă de înjumătățire scurtă, fiind transformat la nivelul ficatului în *pregnandiol,* care este conjugat cu acidul glucuronic și excretat în urină.

Organele-țintă principale ale progesteronului sunt: *uterul, glandele mamare* și *creierul.*

17-Hidroxiprogesteronul. Este secretat de foliculii ovarieni concomitent cu estrogenii.

Rolul progesteronului. Constă în transformarea fazei proliferative a endometrului în *faza secretorie,* în vederea pregătirii implantării blastocistului (stadiul de blastulă a ovulului în diviziune). De asemenea, progesteronul manifestă un efect antiestrogenic, *diminuând contracția miometrului* uterin și sensibilitatea lui la ocitocină, prin care se evită expulzia oului implantat. Acest efect se realizează prin hiperpolarizarea membranei. Diminuarea motilității uterului se realizează și prin *scăderea numărului de receptori pentru estrogeni* din endometru și prin intensificarea transformării estrogenilor în compuși cu activitate mai redusă.

El stimulează *creșterea și dezvoltarea glandelor mamare* prin dezvoltarea lobulilor și alveolelor glandelor mamare și susține funcția secretorie a laptelui în perioada lactației. Dozele mari de progesteron inhibă secreția de LH și potențează efectul inhibitor al estrogenilor. La om, injectarea progesteronului *blochează ovulația.*

Asupra *metabolismului proteic* are un *efect catabolic.* Acest efect este important pentru sarcină, deoarece mobilizează aminoacizii mamei pentru creșterea fătului.

Este *termogenetic,* fiind, probabil, răspunzător de creșterea temperaturii corpului cu 0,3—0,5°C în perioada ovulației.

20.3.3. ALȚI HORMONI OVARIENI

Relaxina. Este un polipeptid care relaxează ligamentele simfizei pubiene și alte articulații pelviene. Este secretată de corpul galben, iar în timpul sarcinii și de placentă. În timpul nașterii dilată colul uterin, facilitând parturiția. Numărul de receptori miometrali pentru relaxină crește sub influența estrogenilor.

Androgenii. Sunt prezenți și în organismul femeii, provenind atât din secreția ovariană, corticosuprarenaliană și în timpul sarcinii prin secreția placentară, cât și prin conversia extraglandulară (ficat, țesut adipos, organe-țintă) a unor precursori sterolici. Ovarul secretă 3 hormoni androgeni: *androstendionul, testosteronul* și *dehidroepiandrosteronul.* Androstendionul servește ca precursor de estronă și testosteron (v. fig. 238), care se produce extraglandular. La nivelul ovarului androgenii sunt sintetizați în celulele stromale, teaca foliculului și în corpii galbeni. Stroma sintetizează predominant testosteronul, iar celulele foliculare sintetizează predominant androstendionul. Concentrația testosteronului crește în timpul sarcinii.

Androgenii controlează creșterea pilozității axilare și pubiene (în aceste zone creșterea pilozității este stimulată și de estrogeni), mențin libidoul și constituie precursori ai estrogenilor atât în biosinteza ovariană, cât și în conversia extraglandulară.

20.3.4. REGLAREA CICLULUI OVARIAN

Acest reglaj a fost prezentat cu ocazia tratării gonadotropinelor. Reamintim că secreția gonadotropinelor se poate realiza numai în urma secreției pulsatorii, și nu continue, a GnRH. *Frecvența* descărcărilor pulsatorii *este stimulată de estrogeni, adrenalină și noradrenalină,* iar *scăderea frecvenței* este determinată de *progesteron, testosteron* și unele substanțe opiacee cum ar fi *encefalinele* și *beta-endorfina.* Deoarece prezența continuă a GnRH desensibilizează celulele gonadotrofe producătoare de LH, s-a recomandat utilizarea GnRH în concentrație mărită, care să acționeze continuu, ca un agent contraceptiv.

20.4. MENOPAUZA

La vârsta de 40—50 ani ciclul sexual devine neregulat; apar multe cicluri anovulatorii, în care este prezentă numai hemoragia, fără formarea corpului galben. După câteva luni sau ani, ciclurile dispar complet. Dispariția ciclurilor se numește m e n o p a u z ă. Cauza menopauzei pare a fi determinată de „epuizarea ovarelor". O dată cu înaintarea în vârstă numărul foliculilor primordiali a diminuat tot mai mult, ca urmare a ovulației lunare și, în special, a atreziei. Din această cauză producția de estrogeni scade tot mai mult (fig. 239). Scăderea estrogenilor sub o valoare critică nu va mai putea inhiba secreția de FSH și LH în măsură să determine variațiile ciclice. Ca urmare, FSH și LH (în special FSH) se secretă în cantitate mare și continuă (fig. 240). După menopauză producerea estrogenilor sub valoarea critică are loc un timp relativ scurt, după care scade aproape la zero. Întreruperea secreției de estro-

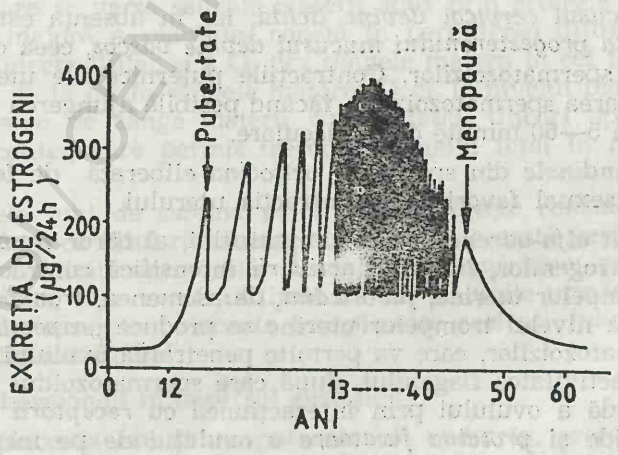


Fig. 239. Excreția estrogeni or prin urină în decursul vieții sexuale.

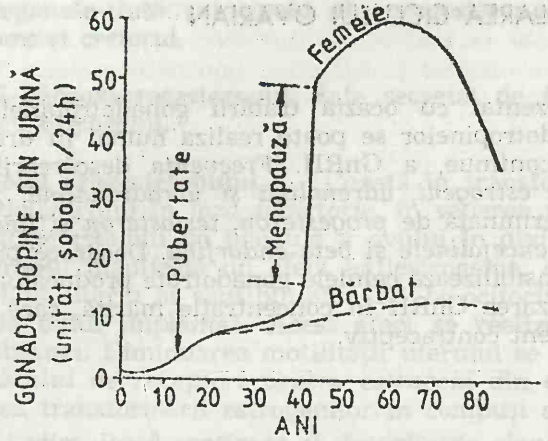


Fig. 240. Rata de secreție a hormonilor gonadotropi în decursul vieții sexuale. Se observă o creștere abruptă a gonadotropilor în perioada instalării menopauzei la femeie (după Guyton).

geni determină o serie de tulburări psihice: iritabilitate, oboseală, anxietate și, uneori, chiar psihoze, ce combat prin administrarea de estrogeni și androgeni care, ulterior, se reduc progresiv.

20.5. GESTAȚIA

În timpul ovulației ovulul este proiectat în cavitatea peritoneală, de unde este captat prin capetele franjurate ale trompelor uterine cu ajutorul mișcărilor cililor, care sunt intensificate de estrogeni. Ovulul produs într-un ovar poate fi captat și de trompa uterină de partea opusă. Fertilizarea ovulului are loc după pătrunderea lui în porțiunea distală a trompei uterine.

Datorită distanței mari pe care o au de străbătut spermatozoizii ejaculați în vagin, la nivelul ampulei trompei uterine ajunge numai câte un spermatozoid din fiecare milion de spermatozoizi ejaculați. Sub influența *estrogenilor,* care se secretă în canitate mărită în faza foliculară tardivă, *mucusul cervical devine lichid,* iar în absența estrogenilor sau *sub influența progesteronului mucusul devine văscos,* ceea ce îngreuiează transportul spermatozoizilor. Contracțiile puternice ale uterului pot facilita deplasarea spermatozoizilor, făcând posibilă ajungerea lor în trompa uterină după 5—60 minute de la ejaculare.

Prostaglandinele din spermă și *ocitocina* eliberată de femeie în timpul actului sexual favorizează contracția uterului.

Receptorii alfa-adrenergici ai simpaticului, al căror număr crește sub influența estrogenilor, *în urma activării* intensifică contracția mușchilor netezi a trompelor uterine, *favorizând,* de asemenea, *transportul spermatozoizilor.* La nivelul trompelor uterine se produce *„capacitarea"* (potențarea) spermatozoizilor, care va permite penetrarea ovulului. Prin capacitare crește activitatea flagelului, după care spermatozoidul se fixează de zona pellucidă a ovulului prin interacțiunea cu *receptorii spermatici* ai zone pellucide și *proteina fixatoare a ovulului* de pe membrana plasmatică a spermatozoidului. În urma acestei cuplări are loc *ruperea acrozomului* — un organit asemănător lizozomului localizat în capul

spermatozoidului, rupere care este urmată de eliberarea mai multor enzime, printre care și a unei *enzime proteolitice de tipul tripsinei*, numită *acrozina* (de la acrozom). Ea facilitează penetrarea spermatozoidului în ovul. Când un spermatozoid atinge membrana ovulului se contopește cu aceasta, prin care se *compensează reducerea potențialului de membrană* al ovulului. Compensarea împiedică „polispermia", adică fertilizarea ovulului prin mai mulți spermatozoizi. Modificarea tranzitorie a potențialului de membrană este urmată de modificarea structurală a zonei pellucide, care va asigura protecția definitivă împotriva polispermiei. Fuziunea membranelor ovulului și a spermatozoidului activează celulele, ceea ce declanșează dezvoltarea embrionului.

Transportul ovulului fecundat în uter are loc în decurs de 3—4 zile, timp în care el se divide intens până ajunge în stadiul de *blastocist* (circa 100 celule). Substanțele nutritive necesare ovulului în diviziune sunt luate din secrețiile glandelor trompelor uterine. Timpul necesar ajungerii blastocistului în uter este determinat de efectele antagonice ale estrogenilor și progesteronului asupra motilității trompelor uterine; o dată cu mărirea concentrației *progesteronului*, în timpul fazei luteale, crește numărul *receptorilor beta-adrenergici*, prin excitarea cărora se *produce relaxarea* mușchiului istmului, ceea ce permite trecerea masei embrionare în uter.

După ce ovulul în dezvoltare ajunge în uter el rămâne în cavitatea lui încă 4—5 zile, după care are loc **nidarea** în endometrul uterin. Nidarea este *facilitată de creșterea concentrației progesteronului;* extirparea corpului galben sau blocarea secreției progesteronului împiedică nidarea. Nidrarea se realizează sub acțiunea enzimelor proteolitice secretate de trofoblast. Lichidul și substanțele nutritive, apărute în urma proteolizei sunt absorbite prin fagocitoză de trofoblast și transmise în blastocist.

După ce a avut loc nidarea, celulele trofoblastului și straturile de sub el proliferează rapid; acestea vor forma placenta fetală (fig. 241).

Rolul nutritiv al placentei. În săptămâna a treia de la fertilizare în vilozitățile coriale începe să circule sângele din sistemul vascular al embrionului. Vilozitățile coriale vascularizate proemină în sinusurile placentare în care se varsă sângele matern adus prin arterele uterine.

Funcția majoră a placentei constă în permiterea difuziei materiilor nutritive, a electroliților și a O_2 din sângele matern în cel fetal și difuzia cataboliților de la făt în sângele matern. Deci, la nivelul placentei nu are loc un amestec de sânge matern cu cel fetal. Uneori apar rupturi la nivelul placentei, care permit trecerea sângelui fetal în cel matern, și invers.

În primele luni de sarcină placenta își mărește considerabil dimensiunile, în timp ce fătul rămâne relativ mic. În această perioadă placenta *depozitează* cantități apreciabile de *substanțe nutritive:* proteine, glicogen, Ca, Fe etc., care vor fi utilizate de făt în lunile următoare. Deci, în primele luni de sarcină placenta îndeplinește aceleași *funcții* pe care la adult le realizează *ficatul.*

Factorii hormonali în decursul gestației:

La om placenta are și un puternic rol endocrin, secretând cantități mari de *hormoni steroizi și proteici.* În timpul sarcinii ea secretă cantități mari de gonadotropină corionică, estrogeni, progesteron și somato-

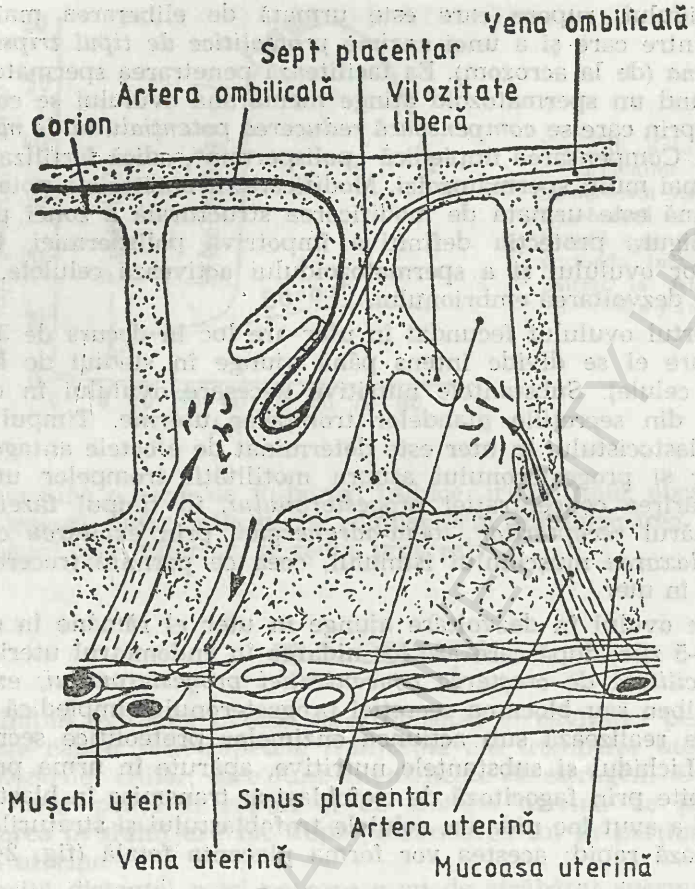


Fig. 241. Organizarea placentei.

mamotropină placentară, denumită în trecut, *„lactogen placentar"*. Extractele placentare conțin și *activitate tirotropă (TSH)*, ceea ce ar explica creșterea tiroidei în perioada sarcinii. Activitatea TSH-like se datorează, probabil, gonadotropinei corionice de om (hCG). De asemenea, secretă două **substanțe endorphine-like**, cu rol neprecizat, **gonadoliberină** (GnRH), **inhibină** și **relaxină**. Rolul endocrin al placentei este diferit la diverse specii de animale. La femei, după circa 6—7 săptămâni de gestație, placenta poate secreta cantități suficiente de progesteron și estrogeni, care să poată menține sarcina și în lipsa corpului galben (ovariectomie), în timp ce la iepure, pisică, câine etc. ovariectomia sau hipofizectomia provoacă avortul în orice perioadă de sarcină.

Gonadotropina corionică umană (hCG). Rolul ei în menținerea corpului galben și evitarea apariției menstruației. La femeie, după 14 zile de la ovulație, are loc menstruația. Dacă aceasta s-ar produce după nidarea oului, gestația s-ar întrerupe. Prevenirea apariției menstruației are loc prin hormonul placentar denumit, la om, *gonadotropina corionică de om* (hCG).

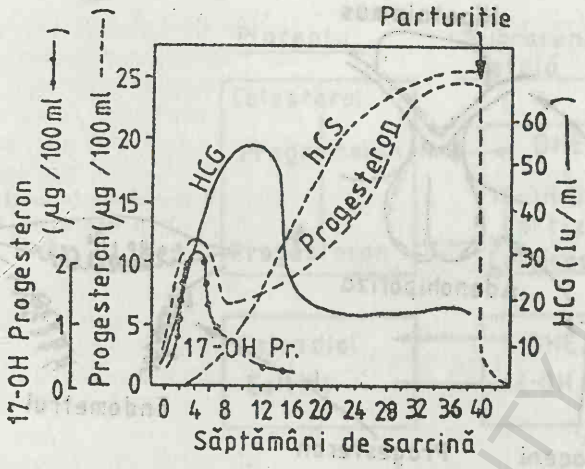


Fig. 242. Concentrația hormonilor în decursul sarcinii (după Guyton).

hCG este o glicoproteină produsă de trofoblast. Concentrația acestui hormon crește chiar din prima săptămână de sarcină, atinge valoarea maximă în luna a treia de sarcină, după care scade, dar se menține în tot cursul gestației (fig. 242).

hCG este, în primul rând, un hormon luteotrop, prezentând multe *asemănări funcționale cu LH hipofizar*, dar prezintă și o activitate redusă a FSH. Prezența hormonului în sânge poate fi evidențiată după 6 zile de sarcină, iar în urină după 14 zile de la fecundare. Dozarea ei în urină (sau imunologică) indică prezența sarcinii. Ficatul și rinichiul fetal secretă, de asemenea, cantități reduse de hCG.

hCG *menține corpul galben* în primele luni de sarcină, intensificând secreția de estrogeni și progesteron. Acești hormoni în exces determină o continuare a creșterii endometrului uterin, cu depozitarea substanțelor nutritive necesare dezvoltării timpurii a placentei și a altor țesuturi fetale. După circa 8 săptămâni de sarcină funcția corpului galben începe să involueze, dar persistă în tot cursul sarcinii. Dacă se extirpă corpul galben înainte de circa 6 săptămâni, are loc avortul spontan; după acest interval placenta secretă cantități suficiente de estrogeni și progesteron.

hCG *acționează stimulator* și asupra glandei interstițiale fetale, determinând secreția de testosteron; testosteronul intervine în formarea organelor sexuale masculine, iar spre sfârșitul sarcinii determină deschiderea testiculelor în scrotum.

Controlul secreției de hCG este asigurat de *GnRH placentar*, care stimulează secreția hCG, și de *inhibina placentară*, care inhibă.

Somatomamotropina corionică de om (hCS). Este secretată de trofoblast începând cu săptămâna a treia de sarcină, după care rata sa de secreție crește în tot restul perioadei de gestație. Are un *rol lactogen* și un slab *efect somatotrop* (stimulator al creșterii). Din punct de vedere chimic, se aseamănă în mare parte cu STH. Spre deosebire de hCS, a cărui concentrație crește în decursul sarcinii, secreția STH-ului hipofizar a mamei nu crește ci, din contră, scade sub acțiunea hCS. Funcția STH

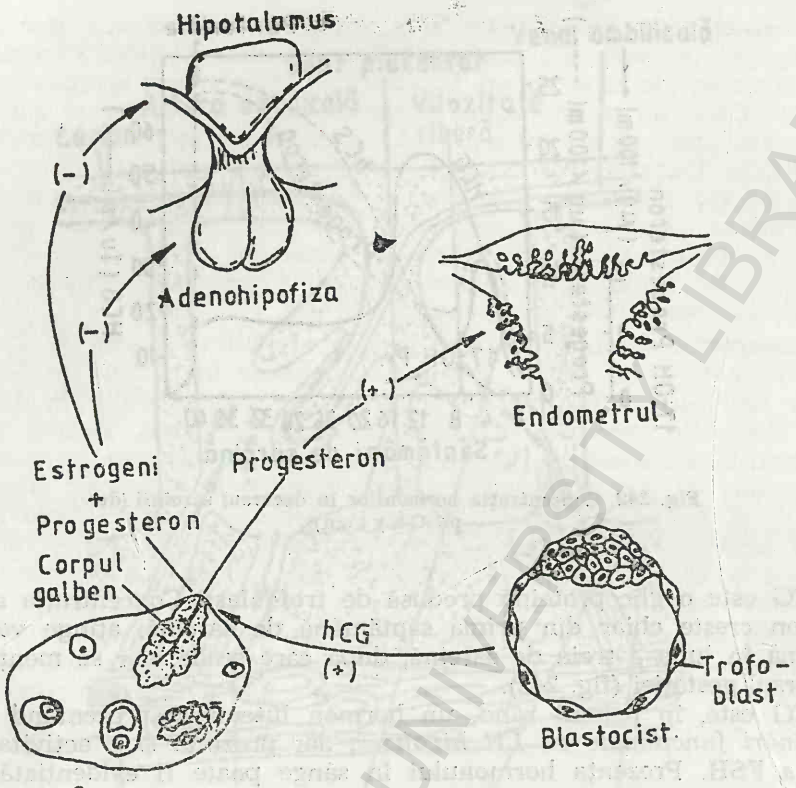


Fig. 243. Răspunsul matern la hCG.

ar fi suplinită de hCS, care funcționează ca *hormon de creștere matern al sarcinii,* asigurând substanțele nutritive necesare fătului, prin diminuarea consumului de glucoză și accentuarea lipolizei în corpul matern. Prin diminuarea consumului de glucoză în organismul mamei, hCS ar putea fi răspunzător de așa-numitul *diabet de sarcină,* care apare la unele femei gravide. hCS reține K^+ și Ca^{++}.

Estrogenii placentari. Ca și corpul galben, placenta secretă estrogeni și progesteron (fig. 242, 243). Secreția lor crește continuu până la naștere. Cantități mari de estrogeni și progesteron inhibă prin mecanism feedback negativ secreția gonadotropinelor hipofizare și, prin aceasta, sistează activitatea ciclică ovariană. În timpul sarcinii concentrația gonadotropinelor hipofizare este apropiată de zero.

În steroidogeneză placenta formează, împreună cu fetusul, o *unitate feto-placentară* (fig. 244). Placenta sintetizează pregnenolon și progesteron. O parte din progesteron pătrunde prin circulația fetală în suprarenala fetusului, care va sintetiza cortizolul și corticosteronul. De asemenea, o parte din pregnenolonul matern pătrunde în suprarenala fetală unde, împreună cu pregnenolonul sintetizat de ficatul fetal, formează *dehidroepiandrosteron sulfat* (DHEAS) și *16-hidroxidehidroepiandrosteron sulfat* (16-OHDHEAS). O parte din acest compus se sintetizează și în ficatul fetal. La nivelul placentei, din DHEAS se formează *estradiolul,* iar din

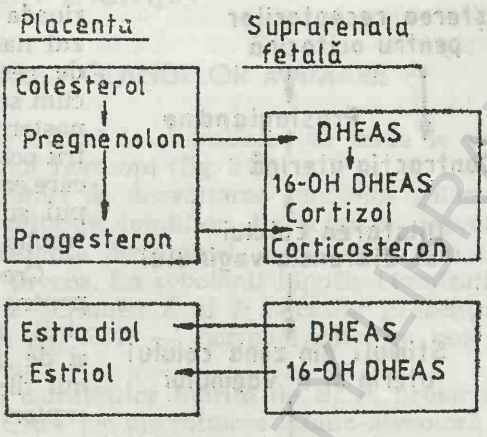


Fig. 244. Interrelația fetoplacentară în steroidogeneză.

16-OHDHEAS) se formează *estriolul*. Principalul estrogen, care se formează în placentă, este *estiolul*. Secreția estriolului fetal este *controlată de ACTH* fetal.

Toți estrogenii *măresc circulația placentară*. Este posibil ca acest mecanism să fie utilizat de făt în vederea asigurării unei circulații placentrare care să-i asigure supraviețuirea.

În decursul sarcinii, cantitățile sporite de estrogeni determină: *1)* mărirea uterului; *2)* creșterea și dezvoltarea glandelor mamare; *3)* mărirea organelor genitale externe și, probabil, *4)* relaxează diferite ligamente pelviene.

Secreția progesteronului de către placentă. După cum rezultă din figura 242, cantitățile relativ reduse de progesteron la începutul sarcinii sunt mărite treptat prin secreția placentară. În sinteza progesteronului placentar există o „cooperare" feto-placentară (v fig. 244). Progesteronul intervine în: *1)* transformările endometrului din cursul sarcinii; *2)* scade contractilitatea uterului gravid; *3)* intensifică secreția trompelor uterine; *4)* contribuie la dezvoltarea glandelor mamare. Prin secreția mucusului vâscos, cavitatea uterină este aproape izolată de exterior. Se pare că progesteronul este necesar și pentru *tolerarea imunologică* (nerespingerea imunologică) a *embrionului*. S-ar putea ca fătul să nu fie antigenic, dar s-a constatat că folosirea antagoniștilor progesteronului poate cauza avortul. Pe această proprietate a antagoniștilor progesteronului s-a recomandat utilizarea lor ca agenți anticoncepționali administrați oral.

20.6. NAȘTEREA

La femeie durata sarcinii este de 40 săptămâni (284 de zile de la prima zi a ultimei menstruații) sau 38 săptămâni (270 zile) din momentul fertilizării ovulului.

În momentul nașterii (parturiției) mușchiul uterin se comportă diferit comparativ cu mușchiul colului uterin: colul uterin se relaxează și se dilată, iar corpul uterin se contractă.

În decursul sarcinii, *numărul de receptori pentru ocitocină* din miometru și decidua *crește* de circa 150 de ori, atingând cifra maximă în pe-

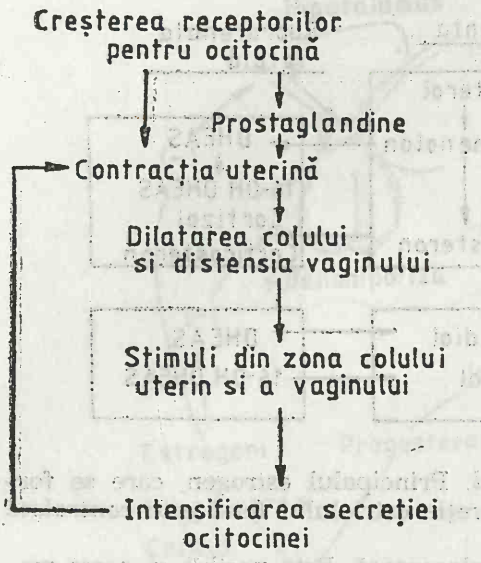


Fig. 245. Rolul ocitocinei în parturiţie (după Ganong).

rioada declanşării travaliului. În cazul naşterilor premature şi numărul de receptori creşte prematur. După cum se va vedea în continuare, după naştere numărul de receptori pentru ocitocină din miometru scade, din care cauză ocitocina, eliberată în timpul suptului, nu va determina contracţia uterului.

Creşterea numărului receptorilor pentru ocitocină, în perioada sarcinii, este determinată de estrogeni şi de distensia uterului. Progesteronul diminuează acest număr de receptori.

La începutul travaliului concentraţia ocitocinei nu este crescută, dar, datorită numărului mărit de receptori, s-ar putea declanşa contracţia uterului. Din cauza contracţiilor uterine se dilată colul uterin, care intensifică secreţia ocitocinei (fig. 245). Se declanşează un feedback pozitiv între secreţia ocitocinei şi contracţia uterină, care va determina expulzia fătului.

Ocitocina intensifică contracţia uterului pe două căi: *1) prin acţiune directă* asupra muşchiului, iniţiind contracţia şi *2) prin stimularea secreţiei de prostaglandine* din endometrul gestant, care amplifică efectul ocitocinei. Ambele procese sunt necesare, deoarece s-a constatat că, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor şi a ocitocinei, parturiţia este prelungită.

În timpul travaliului, *reflexele spinale* şi *contracţiile* voluntare ale *muşchilor abdominali* facilitează expulzia fătului. Totuşi, s-a constatat că naşterea poate avea loc şi în lipsa reflexelor spinale sau voluntare şi a secreţiei de ocitocină, deoarece femeile paraplegice pot naşte.

Este posibil ca declanşarea naşterii să se producă ca urmare a semnalelor care pleacă de la făt, prin care fătul „informează" că este gata de naştere. De exemplu, s-a constatat că concentraţia ocitocinei din sângele fetal creşte înaintea ocitocinei materne. Totuşi, nu se cunoaşte dacă ocitocina fetală poate ajunge la miometru şi deciduă.

La oaie există date care atestă intervenţia *hipersecreţiei cortizolului* fetal în declanşarea travaliului. Sub acţiunea cortizolului se intensifică secreţia estrogenilor. Creşterea raportului estrogeni/progesteron favorizează secreţia prostaglandinelor, care formează joncţiuni laxe între celulele miometrului şi relaxează colul uterin. Joncţiunile laxe măresc numărul celulelor care răspund la ocitocină. Aceşti agenţi pot fi promotorii imediaţi ai contracţiei uterine; *fătul uman nu semnalizează pregătirea lui pentru naştere prin hipersecreţia de cortizol.*

20.7. LACTAȚIA

20.7.1. DEZVOLTAREA GLANDELOR MAMARE

Glandele mamare, prezente numai la mamifere (de unde le vine și numele), necesită prezența multor hormoni (fig. 246).

Estrogenii *(E)* sunt răspunzători de dezvoltarea canalelor galactofore, iar progesteronul *(P)* de dezvoltarea lobulilor. La șobolan dezvoltarea glandei mamare necesită și prezența prolactinei, care, la om, nu se cunoaște dacă intervine în acest proces. La șobolanii hipofizectomizați dezvoltarea glandelor mamare sub acțiunea *E* și *P* necesită prezența și a glucocorticoizilor *(C)*, insulinei *(I)*, *STH* — hormoni care nu pot cauza direct creșterea glandei mamare.

În timpul sarcinii, datorită cantităților mărite de *E*, *P*, prolactină și somatomamotropină placentară, are loc dezvoltarea lobulo-alveolară completă a mamelelor.

20.7.2. SECREȚIA ȘI EJECȚIA LAPTELUI

După dezvoltarea glandelor mamare secreția lactată depinde, în primul rând, de stimularea episodică (ciclică) a glandei cu doze mari de prolactină. Glucocorticoizii și insulina au un rol permisiv.

Toți acești hormoni se găsesc în abundență în ultima perioadă de sarcină, dar lactația va fi inițiată după parturiție, datorită înlăturării efectului inhibitor al E și P asupra secreției lactate. După naștere, ca urmare a scăderii drastice a E și P, efectul lor inhibitor este înlăturat, iar numărul receptorilor prolactinici din epiteliul alveolar poate crește de circa 20 de ori.

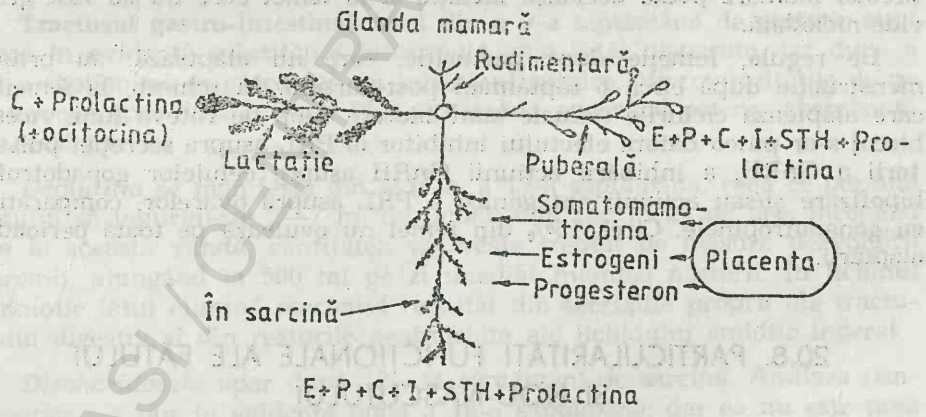


Fig. 246. Controlul hormonal al dezvoltării glandei mamare și a lactației la șobolan. Estrogenii (*E*), progesteronul (*P*) și prolactina, în prezența glucocorticoizilor (*C*), insulinei (*I*) și *STH*, determină dezvoltarea glandei mamare la pubertate (*partea dreaptă*). În timpul sarcinii, toți acești hormoni determină dezvoltarea completă a glandei și o cantitate redusă de secreție lactată (*jos*). După naștere, creșterea concentrației prolactinei și scăderea concentrației *E* și *P* determină secreția lactată, iar prezența oxitocinei cauzează ejecția laptelui. Mamotropina corionică, secretată de placentă, este analogă cu hCS; ea suplimentează acțiunea prolactinei (după Ganong).

Dezvoltarea capacității secretorii a glandei mamare reclamă un timp. Inițial glanda secretă *colostru,* un lichid bogat în proteine dar sărac în lactoză și lipide. După mai mult de o săptămână glanda mamară secretă *lapte matur,* care are o compoziție în substanțe nutritive, electroliți și vitamine ce asigură dezvoltarea nou-născutului până la apariția dentiției.

Secreția continuă de lapte necesită nu numai un echipament hormonal adecvat, ci și înlăturarea lui periodică din glanda mamară. În lipsa golirii mamelei prin muls sau supt lactația încetează după circa o săptămână, iar structurile lobulo-alveolare involuează. Actul suptului declanșează *două reflexe neuroendocrine,* care sunt esențiale pentru menținerea lactației: *reflexul de ejecție a laptelui* și *secreția prolactinei.*

Reflexul de ejecție a laptelui implică *participarea ocitocinei,* secretată în urma stimulilor de sucțiune. Ocitocina contractă celulele mioepiteliale care, după naștere, sunt „dotate" cu *receptori pentru ocitocină.* Prin contracția celulelor mioepiteliale presiunea crește cu circa 10—20 mm Hg, determinând expulzia laptelui prin actul suptului, care deschide niște cute sub forma unor valvule de pe areola mamelonară.

Actului suptului intensifică și secreția prolactinei (PRL). Creșterea prolactinemiei poate fi de 10 ori mai mare într-un interval de câteva minute. Deși actul de sucțiune declanșează secreția atât a ocitocinei, cât și a PRL, contrdolul secreției lor se realizează prin mecanisme diferite (v. fig. 213, 217). Stimulii emoționali, care declanșează secreția ocitocinei, nu afectează secreția PRL. Secreția episodică a PRL nu intervine în controlul ejecției laptelui din timpul suptului, ci PRL va controla sinteza lactată necesară actului următor al sugerii. De aici rezultă că producția lactată este determinată de frecvența suptului sau a mulsului.

Secreția prolactinei, urmată de declanșarea lactației, nu trebuie să fie precedată, obligatoriu, de perioada gestației. Stimularea repetată a areolei mamare poate declanșa lactația și la femei care nu au fost gravide niciodată.

De regulă, femeile după parturiție, care nu alăptează, au prima menstruație după circa 6 săptămâni post-partum. În schimb, la femeile care alăptează ciclurile sexuale sunt blocate timp de câteva luni. Acest blocaj s-ar putea datora efectului inhibitor al PRL asupra secreției pulsatorii a GnRH, a inhibării acțiunii GnRH asupra celulelor gonadotrofe hipofizare și/sau acțiunii antagonice a PRL asupra ovarelor, comparativ cu gonadotropinele. Circa 15% din femei nu ovulează pe toată perioada alăptării.

20.8. PARTICULARITĂȚI FUNCȚIONALE ALE FĂTULUI ȘI NOU-NĂSCUTULUI

20.8.1. FĂTUL

În decursul unei luni de la fertilizarea ovulului toate organele fătului sunt deja schițate, iar după 3—4 luni sunt, în linii mari, la fel cu ale nou-născutului. Totuși, dezvoltarea celulară a lor este departe de a fi

completă. Chiar și la naștere sunt structuri care nu sunt complete: sistemul nervos, rinichiul, ficatul.

Sistemul circulator. Inima începe să se contracte după 4 săptămâni de la fecundare, cu o frecvență de 65 contracții pe minut, după care crește treptat, ajungând la 140 contracții imediat înaintea nașterii.

Hematiile nucleate apar după circa 3 săptămâni, iar cele anucleate după 4 săptămâni de dezvoltare intrauterină. O caracteristică specială a sângelui fetal constă în aceea că el conține un tip special de hemoglobină, numită *hemoglobină fetală*. Ea se combină cu O_2 la o presiune parțială a O_2 mult mai scăzută. În felul acesta sângele fetal poate transporta circa 30% mai mult O_2 comparativ cu hemoglobina adultă. Concentrația hemoglobinei fetale este cu 50% mai mare decât cea maternă.

Sistemul respirator. Este evident că, în timpul vieții intrauterine, nu poate avea loc respirația aeriană. Totuși, fătul execută mișcări respiratorii începând cu sfârșitul primului trimestru de sarcină. Stimulii tactili, și în special asfixia, determină mișcările respiratorii. În ultimele 3—4 luni de sarcină mișcările respiratorii diminuează treptat. În acest mod se evită pătrunderea în plămânul fetal a unei cantități de lichid amniotic și meconiu rezultat din secrețiile gastro-intestinale ale fătului.

Sistemul nervos. Majoritatea reflexelor periferice ale fătului sunt prezente după 3—4 luni de sarcină. Totuși, unele din cele mai importante funcții nervoase superioare rămân incomplet dezvoltate, chiar și după naștere. Într-adevăr, mielinizarea unor tractusuri majore ale SNC devine completă după circa un an de viață postnatală, permițind motricitatea voluntară, mersul, controlul cortical al micțiunii și al defecației etc.

Tractusul gastro-intestinal. Încă din a 9-a săptămână de gestație sunt puse în evidență *vilozitățile intestinale*, mai întâi disparate, iar după a 14-a săptămână se găsesc pe tot intestinul subțire. Microvilozitățile de pe enterocite apar după a 8-a a 10-a săptămână, sugerând potența absorbantă a acestora.

Deglutiția se manifestă din a 16-a, a 17-a săptămână, ceea ce permite fătului să ingurgiteze 2—7 ml de lichid amniotic în 24 de ore; începând de la această vârstă, cantitatea va crește treptat pe măsura dezvoltării sarcinii, ajungând la 500 ml pe zi imediat înaintea nașterii. În lichidul amniotic fătul elimină *meconiul* rezultat din secrețiile proprii ale tractusului digestiv și din resturile neabsorbite ale lichidului amiotic ingerat.

Dizaharidazele apar după 12—14 săptămâni de sarcină. Amilaza pancreatică s-a pus în evidență după a 16-a săptămână, dar ea nu este prea activă nici după naștere, din care cauză nou-născutul nu poate digera decât dizaharidele.

Funcția rinichiului. Rinichiul fetal poate excreta urina spre sfârșitul primei jumătăți a perioadei de sarcină, dar sistemul de control al echilibrului acido-bazic și al balanței electrolitice atinge dezvoltarea completă după circa o lună de la naștere.

20.8.2. NOU-NĂSCUTUL

Declanșarea respirației. Cauza primei mișcări respiratorii se pare că este generată, pe de o parte, de *asfixia ușoară* produsă în timpul travaliului din cauza: *1)* comprimării cordonului ombilical; *2)* separării premature a placentei; *3)* contracției excesive a placentei sau *4)* anesteziei excesive a mamei, iar pe de altă parte, din cauza *semnalelor termice* provocate de expunerea bruscă a pielii la frig. Dacă acești stimuli sunt insuficienți, are loc acumularea treptată a CO_2, care reprezintă un excitant fiziologic al centrului respirator, declanșând respirația după un interval de câteva secunde până la câteva minute din momentul nașterii.

La omul matur, oprirea respirației timp de circa 4 minute poate cauza moartea organismului, în timp ce fătul poate supraviețui și 15 minute până la declanșarea respirației. Totuși, întârzierea apariției primei respirații peste 8—10 minute poate cauza deficiențe cerebrale permanente.

La naștere, frecvența respiratorie este de circa 40/minut și volumul de aer curent de 15—16 ml (450—500 ml la adult). În acest fel se realizează un debit ventilator de 640 ml/minut, ceea ce reprezintă, raportat la unitate de masă corporală, circa două ori mai mult comparativ cu adultul.

Modificări ale aparatului circulator. Deoarece în perioada vieții intrauterine plămânii sunt nefuncționali, iar ficatul este numai parțial funcțional, cantitatea de sânge ce irigă aceste organe este redusă. În același timp, inima este solicitată să pompeze o cantitate mai mare de sânge spre placentă (fig. 247). Sângele oxigenat, care se reîntoarce de la

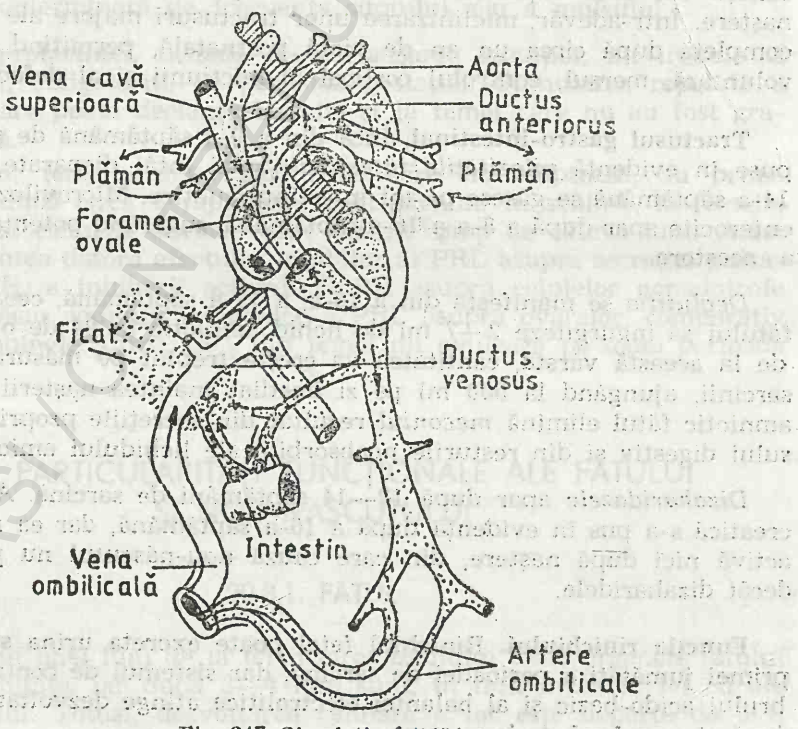


Fig. 247. Circulația fetală.

placentă prin vena ombilicală, se varsă prin *canalul venos al lui Arantius* în vena cavă inferioară, iar în ficat pătrunde o cantitate redusă.

Cea mai mare cantitate de sânge oxigenat care se varsă în atriul drept prin vena cavă inferioară trece direct în atriul stâng prin *foramen ovale-orificiul interatrial Botallo*. Deci, sângele oxigenat la nivelul placentei ajunge cu precădere în ventriculul stâng al inimii, de unde va fi pompat cu acest grad de oxigenare numai spre zona capului (prin artere carotide) și a membrelor superioare (artere subclaviculare).

Sângele neoxigenat, care pătrunde în atriul drept prin vena cavă superioară, ajunge în ventriculul drept de unde, prin artera pulmonară, volumul cel mai mare de sânge nu trece prin plămâni ci direct în aorta descendentă prin *canalul arterial Botallo*. Din întreaga cantitate de sânge a fătului doar 55% trece prin placentă, iar restul trece prin zona periferică a organismului fetal.

La naștere, ca urmare a întreruperii circulației placentare, se constată o dublare a valorii rezistenței periferice a vaselor, din care cauză presiunea sanguină din aortă, ventriculul și atriul stâng crește mult.

În al doilea rând, ca urmare a distensiei pulmonare după naștere, rezistența vasculară pulmonară scade de circa 5 ori. Aceasta determină scăderea presiunii din artera pulmonară, ventriculul și atriul drept. Presiunea mai scăzută din atriul drept, comparativ cu cel stâng, determină o tendință de scurgere a sângelui din atriul stâng în atriul drept, deci, în sens invers comparativ cu sensul curgerii sângelui în perioada fetală. Ca urmare, valvula care se află deasupra orificiului Botallo de partea stângă a septului interatrial închide acest orificiu, evitând scurgerea sângelui. După câteva luni sau ani, la 2/3 din subiecți, valvula devine aderentă, realizând o închidere permanentă. Dar și în cazul în care nu are loc închiderea permanentă, sângele venos din atriul drept nu va trece în sângele arterial din atriul stâng, deoarece în acesta din urmă presiunea este mai mare.

Un efect similar are loc și la nivelul canalului arterial Botallo: presiunea sanguină mai ridicată din aortă, comparativ cu artera pulmonară, determină scurgerea sângelui din aortă în artera pulmonară. Dar după câteva ore de la naștere stratul muscular al canalului arterial se contractă treptat, reușind după 1—8 zile să stopeze complet scurgerea sângelui. În acest mod se realizează *închiderea funcțională a canalului Botallo*. În luna următoare se realizează *închiderea anatomică*, prin creșterea țesutului fibros spre lumenul vasului. Închiderea canalului se pare că este determinată de creșterea gradului de oxigenare a sângelui.

Uneori, unul la câteva mii de cazuri, foramenul oval sau ductul arterial nu se închid complet, ceea ce determină amestecul sângelui venos cu cel arterial — în cazul foramenului oval — sau diminuarea sângelui arterial din marea circulație, ca urmare a reîntoarcerii lui parțiale prin canalul arterial în artera pulmonară. Corectările se fac pe cale chirurgicală.

De asemenea, după 1—3 ore de la naștere peretele muscular al ductului venos al lui Arantius se contractă puternic, nemaipermițând trecerea sângelui la nivelul său. Ca urmare, presiunea venei porthepatice va crește de la 0 mm Hg la 6—10 mm Hg, permițând intrarea sângelui în capilarele sinusoide ale lobulilor hepatici, prin care se asigură circulația funcțională a ficatului.

Debitul cardiac. Debitul cardiac al nou-născutului este de circa 550

ml/minut, ceea ce, raportat la masa corporală, înseamnă de 2 ori mai mare comparativ cu adultul.

Presiunea arterială în prima zi de viață extrauterină are o valoare medie de 70/50 mm Hg, iar în următoarele luni aceste valori vor fi de 90/60 mm Hg. În următorii ani creșterile sunt lente, atingând valorile adultului doar în perioada adolescenței.

Echilibrul hidric, acido-bazic și funcția rinichiului. Comparativ cu adultul, la nou-născut *rata ingestiei și excreției hidrice* este de circa 7 ori mai mare pe unitate de greutate corporală, de unde rezultă că variațiile foarte mici ale echilibrului hidric pot cauza perturbări care evoluează rapid De asemenea, *rata metabolică* a nou-născutului, raportată la unitatea de greutate corporală, este de 2 ori mai mare decât la adult. De aici rezultă că, la nou-născut, se formează o cantitate dublă de acizi, predispunându-l la *acidoză*. În concluzie, *dezvoltarea funcțională a rinichiului* își capătă unele performanțe abia la sfârșitul primei luni de viață extrauterină. De exemplu, față de osmolalitatea plasmei, urina nou-născutului este concentrată doar de 1,5 ori, comparativ cu de 3—4 ori la adult.

Luând în considerație imaturitatea rinichiului împreună cu metabolismul hidric intens și formarea rapidă a acizilor, putem deduce că unele dintre cele mai importante probleme cu care se confruntă nou-născutul sunt *acidoza* și *deshidratarea*.

Funcțiile ficatului. În primele zile de viață extrauterină funcțiile ficatului sunt încă imperfecte, ceea ce se exteriorizează prin: *1) funcția proteinoformatoare* a ficatului este diminuată, putând cauza uneori edeme; *2) funcția gluconeogenetică* a ficatului este foarte deficitară. Ca urmare glicemia poate atinge valori de 30—40 mg%, iar nou-născutul va depinde de rezervele sale lipidice până la începerea alimentației; *3)* deficiența ficatului în *sinteza factorilor coagulării* sângelui este evidențiată la nou-născut prin apariția riscului microhemoragiilor postnatale; *4)* capacitatea celulei hepatice de a *conjuga bilirubina cu acidul glucuronic* este redusă, din care cauză bilirubina va fi eliminată în cantitate redusă.

Digestia, absorbția și metabolismul substanțelor energetice. În general, capacitatea nou-născutului de a digera, absorbi și metaboliza principiile alimentare nu diferă esențial de cele observate la copilul mai în vârstă, cu următoarele 3 excepții: *1)* secreția *amilazei pancreatice* este deficitară, ceea ce îngreuiează digestia amidonului. Totuși, dizaharidele și monozaharidele sunt asimilate cu ușurință; *2) absorbția lipidelor* din tubul digestiv este mai redusă. Din această cauză laptele cu un conținut mai bogat în lipide, cum este cel de vacă, este utilizat neadecvat; *3)* deoarece în primele săptămâni de viață extrauterină funcția ficatului este imperfectă, *glicemia* este instabilă și, de regulă, foarte scăzută.

Imunitatea. Fătul se naște cu o putere imunitară umorală provenită de la mamă, care-l protejează de agresiunile antigenice în primele săptămâni de viață extrauterină. Spre sfârșitul primei luni, concentrația gammaglobulinelor copilului scade la jumătate. Ulterior sistemul de apărare al organismului începe să formeze anticorpi, iar concentrația gammaglobulinelor revine la normal după 6—20 luni de viață.

Sistemul endocrin. Acesta, la nou-născut, este bine dezvoltat, comparativ cu rinichiul, ficatul, SNC.

Creșterea și dezvoltarea SNC. Sunt probleme de acumulări cantitative, dar și de maturizare a sistemului nervos. Greutatea creierului la copil crește rapid în primul an de viață, iar în al doilea an aproape că nu-și modifică greutatea, având la începutul celui de al treilea an de viață greutatea creierului adultului. Aceasta este și în legătură cu închiderea fontanelelor și suturilor dintre oase, ceea ce împiedică creșterea în volum a cutiei craniene.

La primate numărul neuronilor se definitivează în perioada dezvoltării intrauterine, sau în primele faze ale vieții extrauterine.

Sinapsele interneuronale au putut fi evidențiate după 8 săptămâni de la fertilizare, crescând foarte rapid în următoarele săptămâni de gestație. Sinapsele timpurii sunt localizate pe dendrite. Formarea dendritelor are loc după ce axonul a crescut.

Dezvoltarea completă a scoarței cerebrale este atinsă abia după naștere (E c c l e s, 1987).

Până nu de mult se considera că, la mamifere, măduva spinării și encefalul nu se regenerează în perioada vieții extrauterine. În prezent, a fost evidențiată *capacitatea de regenerare* a diferitelor zone encefalice, chiar și la adult. La om, spre deosebire de vertebratele inferioare, regenerarea se produce pe distanțe mici, nedepășind 50 μm, ceea ce reprezintă, totuși, o mare speranță, având în vedere posibilitatea combinării acestei proprietăți cu unele tehnici actuale, cum ar fi transplantarea unor țesuturi nervoase tinere, sau aplicarea locală a factorului de creștere a nervului etc.

La mamifere, o mare capacitate de regenerare se observă la nivelul scoarței cerebrale. Se pare că *astroglia „digeră"* fragmentele fibrelor sinaptice, care se află în degenerare, *generează substanțe trofice*, care declanșează înmugurirea fibrelor vecine și le *ghidează* spre locurile sinaptice devenite „vacante".

La șobolanii adulți (3—6 luni), dacă se secționează toate conexiunile nucleilor septali, apare degenerarea și dispariția sinapselor în câteva zile. Dar după 30 de zile de la operație, locurile sinaptice vacante, vor fi ocupate prin înmugurirea fibrelor rămase intacte (R a i s m a n).

*

Nou-născuții prezintă și alte necesități nutritive (aport de Ca, Fe, vitamine etc.) și multe alte modificări fiziologice, cum ar fi cele legate de *termoreglare*, asupra cărora nu insistăm.

20.9. EPIFIZA (GLANDA PINEALĂ)

Glanda pineală este o parte componentă a *epitalamusului*, legată printr-o tijă de comisura posterioară și comisura habenulară.

În decursul dezvoltării filogenetice epifiza s-a transformat din *organ fotoreceptor* (la pești, amfibieni, reptile) într-un *organ endocrin*, având, la unele mamifere (mai ales rozătoare), un rol în adaptarea reproducerii la condițiile de mediu, iar la om un rol preponderent în modularea excitabilității cerebrale în raport cu condițiile de mediu extern.

Pinealocitele — celulele principale secretoare ale parenchimului pineal — derivă filogenetic, din celulele senzoriale primare, amintind de celule cu conuri și bastonașe, având origine embriologică neuronală. Echipamentul lor enzimatic este caracteristic sistemului neuroendocrin difuz, ceea ce indică o intensă funcție secretorie.

20.9.1. HORMONII EPIFIZARI

Din punct de vedere chimic, hormonii epifizari pot fi grupați în: **hormoni indolici** și **hormoni peptidici.**

Principalul compus indolic este *melatonina,* denumită astfel datorită acțiunii de albire a pielii mormolocilor de broască, ca urmare a agregării melanosomilor în melanofori. Cu toate că extractele din pineala bovinelor albesc pielea amfibienilor (de unde glanda își trage numele), se pare că melatonina nu reprezintă un reglator fiziologic al pigmentării tegumentului.

Melatonina, ca și enzimele implicate în sinteza ei din serotonină, se găsește la toate vertebratele, inclusiv la om. Este sintetizată de celulele parenchimului epifizei, după care este secretată în sânge și în special în lichidul cefalorahidian (LCR), prin intermediul cărora *acționează* cu precădere *asupra centrilor neuroendocrini și SNC.* La mamifere, melatonina se sintetizează și în *retină, glanda Harderian* (glande lacrimale vestigiale la om) și *intestin.* Prezența ei a fost evidențiată și în foliculii ovarieni, trombocite și eritrocite, fără a fi dovedită sinteza ei locală în locurile indicate.

La om, concentrația sanguină a melatoninei descrește de la naștere până la bătrânețe. La toate mamiferele studiate sinteza melatoninei este maximă în cursul nopții.

Reglarea nervoasă a sintezei melatoninei se face prin fibre simpatice ale ganglionilor cervicali superiori, care formează *nervii conarii.* Lumina inhibă sinteza melatoninei pe cale nervoasă. Semnalele optice plecate din retină ajung în *nucleul suprachiasmatic* hipotalamic (SCH) prin tractul retinohipotalamic și geniculatohipotalamic (fig. 248). De aici fibrele nucleului SCH trec prin nucleul paraventricular (PVH) și hipotalamusul tuberal în hipotalamusul lateral, care prezintă conexiuni sinaptice cu neuronii preganglionari din coarnele intermediolaterale ale măduvei din segmentele toracale superioare. Fibrele preganglionare „sinapsează" în ganglionii cervicali superiori, iar fibrele postganglionare ajung la pineală prin nervii conarii, dar și printr-un contingent de fibre ce inervează inițial *habenula.*

Separat de inervația simpatică a pinealei există și *fibre cerebropineale* cu origine în nucleul PVH, nucleii habenulei, nucleii comisurii posterioare și în corpii geniculați laterali. Prin nucleul PVH trec ambele căi pinealopete: atât calea medulară simpatică, cât și calea comisurală, prin fibre directe hipotalamo-pineale.

Efectul luminii. Efectul dominant al luminii asupra biosintezei melatoninei rezultă, în primul rând, prin inhibarea secreției noradrenalinei (NA) de la nivelul fibrelor postganglionare simpatice, în timp ce întunericul stimulează această eliberare. NA inițiază secvența reacții-

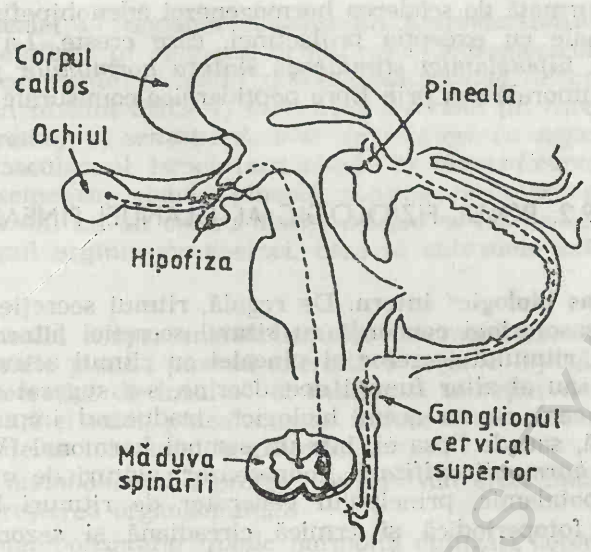


Fig. 248. Inervația simpatică a pinealei (după G a n o n g).

lor, ceea ce duc, în final, la intensificarea sintezei și secreției melatoninei.

Dacă animalele sunt expuse la lumină în perioada de întuneric, sinteza melatoninei este inhibată la un nivel comparabil cu cel din timpul zilei. Durata expunerii la lumină în timpul nopții, necesară suprimării sintezei de melatonină, variază în funcție de specie: la șobolan sunt necesare pulsuri de 1 minut, iar la hamsterul auriu, pulsuri de 5 secunde.

Un alt factor important asupra depresiei sintezei melatoninei din timpul nopții este *culoarea* (lungimea de undă) *luminii*. La unele specii de animale lumina albastră are efect inhibitor mai mare. Lumina galbenă, verde și roșie este, în general, mai puțin eficace asupra inhibării sintezei melatoninei. Lumina de la lună, fiind formată îndeosebi din lungimi de undă roșie, nu inhibă sinteza melatoninei.

Reglarea umorală a sintezei melatoninei este incomplet clarificată: *pinealocitele* sunt *prevăzute cu receptori* pentru melatonină, estradiol, testosteron, progesteron și prolactină. La rozătoare s-a constatat că estradiolul, LH, FSH, PRL stimulează secreția melatoninei, iar progesteronul are efect inhibitor. La om, estradiolul nu afectează sinteza melatoninei.

Compușii peptidici ai pinealei sunt reprezentați prin *arginin-vasotocină* (AVT) (M i l c u, P a v e l, N e a c ș u), *angiotensină* (C o c u l e s c u), formată local *sub acțiunea reninei* (H ă u l i c ă și col.) și *treonil-serillizina* (O r t s). Originea AVT la pești, amfibieni, reptile și păsări se poate datora fibrelor nervoase care au pericarionul localizat în hipotalamus, iar la om AVT are originea în pinealocite.

Reglarea sintezei AVT pare a fi realizată prin neurohormonii hipotalamici (de exemplu, *gonadoliberina)* și *pe cale nervoasă*, efectele lor variind de la o specie la alta. Hormonii peptidici pineali, în primul rând AVT, acționează asupra hipotalamusului, *diminuând secreția liberinelor*

hipotalamice, urmată de scăderea hormogenezei adenohipofizare, pe toate liniile hormonale cu excepția prolactinei, care crește. La rândul lor, *neurohormonii hipotalamici stimulează sinteza hormonilor peptidici* pineali, pe cale umorală sau prin fibre peptidergice comisurale.

20.9.2. ROLUL FIZIOLOGIC AL GLANDEI PINEALE

Rol de „ceas biologic" intern. De regulă, ritmul secreției melatoninei și al arginin-vasotocinei concordă cu ritmul secreției altor hormoni. Pe baza corelației ritmului secretor al pinealei cu ritmul activității glandelor endocrine sau al altor funcții neendocrine, s-a sugerat că glanda pineală funcționează ca un „ceas biologic", traducând impulsurile generate de lumină, sau de lipsa ei, într-un semnal hormonal (W u r t m a n). În acest mod *hormonii epifizari* „cooperează", alături de nucleul suprachiasmatic hipotalamic, principalul generator de ritmuri biologice, la *sincronizarea* fotoperiodică și ermică circadiană și sezonieră a *altor cicluri vitale*, având, deci, rol de „ceas biologic". În ultima perioadă de timp au fost identificați *receptori pentru melatonină*, localizați pe neuronii nucleului suprachiasmatic, ceea ce explică posibilitatea intervenției melatoninei în controlul bioritmicității, prin intermediul SCN.

Rol tranchilizant. Există date experimentale care atribuie glandei pineale unele efecte sedative. La pisică, administrarea *melatoninei* în zona preoptică *induce somnul*. La șobolan, pinealectomia abolește periodicitatea somnului paradoxal, iar administrarea subcutanată a melatoninei prelungește durata somnului cu unde lente și a somnului REM.

Rol în reproducere. Dintre efectele fiziologice mai bine cunoscute sunt cele legate de activitatea glandelor endocrine. Efectele depind de specia de animal, ora administrării și de sezon. În general, aceste *efecte* par a fi *de natură inhibitorie:* inhibă funcția tiroidei, corticosuprarenalei și, în special, unele aspecte ale funcției de reproducere. La animalele cu reproducere sezonieră, *hiperfuncția pinealei întârzie, de regulă, apariția pubertății.* La aceste animale efectul luminii și al căldurii asupra dezvoltării și funcției ciclice a organelor sexuale se exercită, probabil, prin intermediul epifizei. Expunerea masculilor de hamster acțiunii luminii de lungă durată, care inhibă sinteza melatoninei, induce o hipertrofie testiculară, în timp ce întunericul determină involuția testiculară. Ajustările ciclurilor reproductive sezoniere se datoresc, la multe mamifere, sincronizării activității sexuale cu fazele ciclului solar, pentru a asigura nașterea și dezvoltarea puilor în sezonul cald. Efectul antigonadotrop al melatoninei și AVT se realizează, probabil, nu direct, ci prin intermediul hipotalamusului, reglând ritmul secreției gonadoliberinei.

La șobolan, efectul inhibitor al melatoninei se observă numai în perioada instalării pubertății. La șobolani adulți, atât masculi, cât și femele, nu s-a observat un efect vizibil al hormonilor indolici.

La om, efectul inhibitor al pinealei asupra dezvoltării gonadelor și a reproducerii nu a fost dovedit. În perioada pubertății, nu s-au observat modificări ale concentrației melatoninei. La femele s-a constatat că melatonina stimulează sinteza de progesteron.

Rolul pinealei în reglarea echilibrului hidroelectrolitic. În favoarea intervenției epifizei în reglarea echilibrului hidroelectrolitic, pledează mai multe argumente: *sistemul renină-angiotensină* de origine epifizară *poate regla* la nivelul SNC: *1) presiunea arterială* (în asociere în special cu aria postrema); *2) senzația de sete* (în asociere cu organul subfornical și organul vascular al lamei terminale); *3) intensificarea secreției de ADH.* De asemenea, glanda pineală conține *receptori pentru factorul natriuretic atrial.* La un om cu diabet insipid se intensifică secreția unui peptid de tipul arginin-vasotocinei, care la animalele inferioare are rol antidiuretic.

Rolul pinealei asupra metabolismelor intermediare. Asupra *metabolismului glucidic* glanda pineală exercită o *acțiune hipoglicemiantă,* prin stimularea secreției de insulină și inhibarea secreției de glucagon. La șobolani, iepuri și miei, pinealectomia induce o creștere moderată a glicemiei și scăderea toleranței la glucoză.

Asupra *metabolismului proteic* exercită un *efect anabolic,* prin care stimulează creșterea organismului.

Asupra *metabolismului lipidic* hormonii epifizari determină *scăderea colesterolemiei* (M i l c u și col.). Unele peptide epifizare exercită *efecte lipolitice* la iepure și cobai, dar nu la șobolan sau hamster. Melatonina scade oxidarea glucozei în țesutul adipos la unele animale, iar la altele *intensifică eliberarea acizilor grași* în prezența NA.

20.10. ALTE SECREȚII ENDOCRINE

În afara hormonilor circulanți, secretați de glande endocrine clasice, un rol important în reglarea marilor funcții îl dețin hormonii locali produși de **sistemul endocrin difuz.** El a fost identificat, inițial, la nivelul epiteliului gastro-intestinal, pentru ca ulterior să i se demonstreze prezența în numeroase alte țesuturi și organe. Asemenea celule secretoare de hormoni locali sunt larg răspândite în întregul organism, reprezentând cea de a treia cale efectoare, alături de căile nervoase și hormonale clasice.

Produșii de secreție ai celulelor neuroglandulare au structură *aminică, lipidică* sau *polipeptidică.*

Din prima categorie, mai bine cunoscute sunt histamina și serotonina.

În cea de a doua categorie de hormoni locali au fost incluși derivații acizilor grași polinesaturați de tipul prostaglandinelor, prostaciclinelor, tromboxanilor și leucotrienilor.

Cea de a treia categorie de hormoni cuprinde toate peptidele biologic active, rezultate din metabolismul propriu al diverselor țesuturi periferice și centrale, începând cu hormonii gastro-intestinali, kininele plasmatice și sistemul renină-angiotensină și sfârșind cu peptidele opioide, substanța P, neurotensina etc. Datorită prezenței și secreției hormonilor locali de către unele organe specializate, cum sunt creierul, inima, plămânii, rinichii etc., aceste organe sunt considerate, mai nou, și ca organe endocrine.

20.10.1. HISTAMINA

Histamina este larg răspândită în aproape toate țesuturile regnului animal. La om, cele mai mari cantități de histamină se găsesc în piele, mucoasa gastro-intestinală și plămâni. Principalul loc de sinteză, stocare și secreție este *mastocitul* din adventicea vaselor sanguine. În afara histaminei mastocitare a fost evidențiat și un stoc nemastocitar de histamină, identificat în mucoasa gastro-intestinală și SNC.

Eliberarea histaminei din granulele mastocitare este determinată de către numeroși factori de *agresiune tisulară* și în timpul *reacțiilor alergice*. În cazul terminațiilor nervoase, eliberarea histaminei apare în urma *depolarizării* membranei.

Acțiunile histaminei sunt multiple. Ele se realizează prin 3 tipuri de receptori histaminici: H_1, H_2, H_3, care se găsesc atât în SNC, cât și în țesuturile periferice. Majoritatea receptorilor H_3 sunt presinaptici, cu rol în inhibarea eliberării histaminei.

Ca mediator chimic, histamina participă la producerea *reacțiilor reflexe de axon* și la apariția *senzației de durere*.

Asupra aparatului cardio-vascular, histamina determină *vasodilatare* și *hipotensiune*.

Tot ca hormon local, histamina *stimulează musculatura netedă* gastro-intestinală, bronșică și uterină, precum și *unele secreții* glandulare (gastrică, intestinală, pancreatică, salivară, lacrimală).

La nivelul SNC, histamina îndeplinește rol de *mediator chimic* la nivelul hipotalamusului, sistemului limbic și neurocortexului. Se pare că la nivelul SNC histamina ar fi implicată în *reacția de trezire* și *reglarea unor hormoni adenohipofizari*.

20.10.2. SEROTONINA (5-HT)

Serotonină sau 5-hidroxitriptamina (5-HT) îndeplinește, ca și histamina, rol de *neurotransmițător* și *hormon local*. Ea este larg răspândită atât în regnul vegetal (urzici, prune, nuci etc.), cât și animal (glandele salivare ale gasteropodelor, glandele cu venin ale scorpionilor etc.). La mamifere, principalul loc de formare este reprezentat de celulele enterocromafine din mucoasa gastro-intestinală, mastocitele și SNC, incluzând și retina. Spre deosebire de mastocite, care sunt capabile să producă serotonină, trombocitele fac doar oficiul de transportor al acesteia.

Acțiunile fizio-farmacologice ale 5-HT sunt numeroase și se realizează prin intermediul a 6 tipuri de receptori, din care unii sunt presinaptici; receptorii $5HT_2$ mediază *aglutinarea trombocitelor*, *contracția mușchilor netezi și diverse efecte cerebrale*, iar receptorii $5HT_3$, prezenți în țesuturile periferice și encefal, mediază alte efecte.

Asupra vaselor sanguine, 5-HT determină vasoconstricția arterelor și venelor din teritoriul splanhnic și pelvin, de unde și numele inițial de *vasotonină* care i s-a atribuit, și vasodilatație în țesutul muscular striat și cutanat, cauzând vasodilatația în segmentul cefalic și roșeața feței.

5-HT stimulează mușchii netezi ai tubului digestiv, uterului și arborelui bronșic, determinând *creșterea motilității tubului digestiv* și *bronhoconstricție* și stimulează secrețiile din teritoriile respective.

5-HT participă la reacțiile tisulare locale de tip *capilaroconstrictor*, contribuind la realizarea *timpului vascular al hemostazei.*

La nivel central îndeplinește rol în *geneza somnului cu unde lente* și *inhibă* transmiterea *semnalelor algice.*

Serotonina din pineală reprezintă *precursorul melatoninei.*

20.10.3. PROSTAGLANDINELE

Provin din acidul gras nesaturat cu 20 atomi de carbon, care conține un inel de ciclopentan. Ele au fost izolate, inițial, din lichidul seminal și, datorită originii sale din *glanda prostată*, substanțele respective au fost denumite prostaglandine (von E u l e r). Ulterior, s-a constatat prezența lor în majoritatea țesuturilor și nu este exclus ca sinteza lor să aibă loc în toate organele corpului.

Prostaglandinele sunt sintetizate din *acidul arahidonic* și alți acizi grași esențiali. Acești acizi sunt încorporați în fosfolipidele membranare ale celulelor, din care pot fi eliberați sub acțiunea fosfolipazei A_2 (fig. 249).

La om, principalul precursor al prostaglandinelor este acidul arahidonic (fig. 250). Acest acid este convertit într-un endoperoxid PGG_2, care prin intermediul a 3 căi diferite se transformă în *prostaciclină* (PGI_2), *prostaglandinele* PGE_2, PGF_2 și PGD_2 și *tromboxanii* A_2 și B_2. Acidul arahidonic este convertit și în acid 5-hidroxiperoxi-eicostatetraenoic (5-HPETE) din care provin *leucotrienele.* Patru dintre ele sunt aminolipide, care conțin aminoacizi: C_4 *(LTC_4)* conține tripeptidul glutation; LTD_4 conține glicocolul și cisteina; LTE_4 conține cisteina, iar

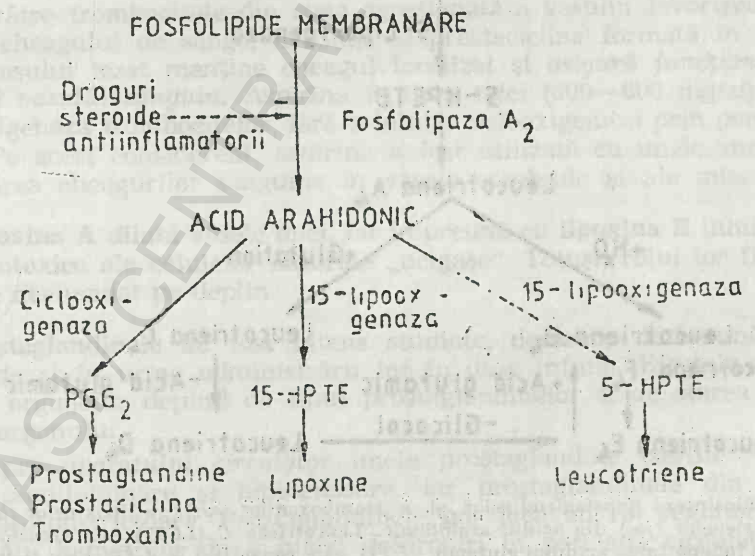


Fig. 249. Principalele substanțe biologic active, derivate din acidul arahidonic:

FGG_2 — un endoperoxid; *5—HPTE* — acidul 5-hidroxiperoxi-eicosatetraenoic.

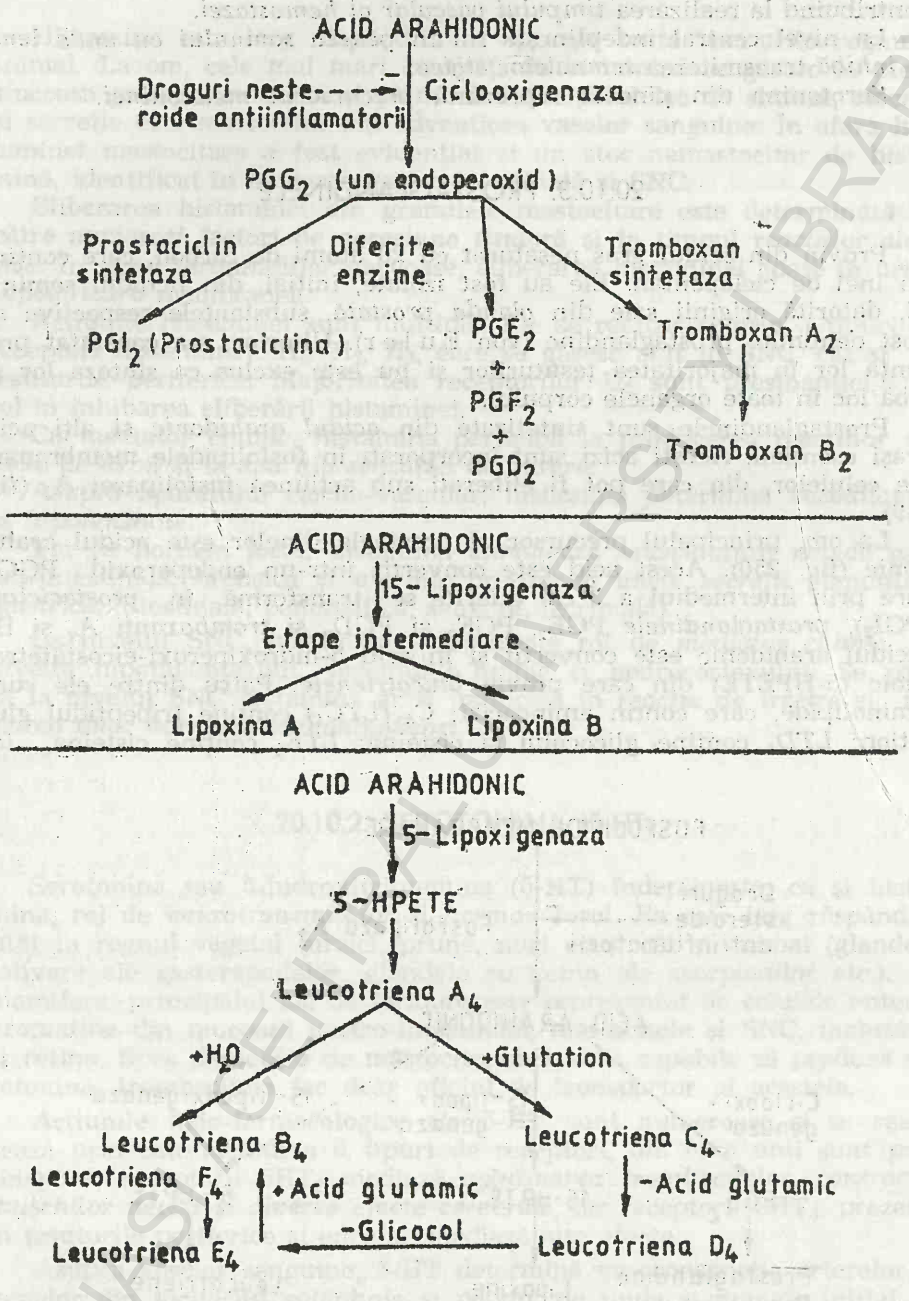


Fig. 250. Biosinteza prostaglandinelor și a tromboxanilor (*sus*); a lipoxinelor (*la mijloc*) și a leucotrienelor (*jos*) din acidul arahidonic. Leucotriena *C* (*LCT*) este transformată în *LTD* prin îndepărtarea acidului glutamic; *LTD* este convertită în *LTE* prin îndepărtarea ulterioară a glicocolului. Leucotriena *E* poate capta acidul glutamic, formând leucotriena F; *5-HPTE* — acidul 5-hidroxiperoxi-eicosatetraenoic (după G a n o n g).

BCU IAȘI CENTRALA UNIVERSITY LIBRARY

LTF_4 conține cisteină și acid glutamic. De asemenea, acidul arahidonic este transformat în *lipoxine* și alți compuși.

Steroizii antiinflamatori, cum este cazul cortizolului, inhibă eliberarea acidului arahidonic din depozitele fosfolipidelor prin care blochează formarea leucotrienelor, prostaciclinelor, PGE_2 și a altor prostaglandine și a tromboxanilor (v. fig. 249).

Drogurile antiinflamatorii de natură nesteroidă, cum este cazul aspirinei, inhibă ciclooxigenaza, lăsând calea leucotrienelor intactă (v. fig. 250).

Leucotrienele, tromboxanii, lipoxinele și prostaglandinele fac parte din grupa hormonilor locali. Timpul de înjumătățire este scurt, iar inactivarea lor se produce în diferite țesuturi.

Leucotrienele, se pare, *mediază reacțiile alergice și inflamatorii.* Secreția lor se produce în urma *combinării alergenului* specific *cu anticorpii IgE* (imunoglobulina E) de pe suprafața mastocitelor.

Leucotrienele determină *bronhoconstricție,* fiind considerate ca principalii mediatori ai fenomenelor clinice din astmul bronșic. De asemenea, determină *constricția arteriolelor,* măresc *permeabilitatea vasculară* și *atrag neutrofilele* și *eozinofilele* spre focarul inflamator.

Tromboxanul A_2 este sintetizat de trombocite. Provoacă vasoconstricția și agregarea trombocitelor. Tromboxanul B_2 este un metabolit al tromboxanului A_2. Formarea lor exagerată, în condiții de ischemie și hipoxie, contribuie la *hipercoagulabilitatea sângelui* și la *trombozarea vaselor sanguine,* generând tulburări de irigație de diferite grade.

Prostaciclina, spre deosebire de tromboxani, *inhibă agregarea trombocitelor* și *provoacă vasodilatație.* Este produsă de celulele endoteliale și mușchii netezi din pereții vaselor sanguine. Eliberarea tromboxanului A_2 de către trombocitele din zona agresionată a vasului favorizează formarea cheagului de sânge, în timp ce prostaciclina formată în vecinătatea vasului lezat menține cheagul localizat și *asigură funcționalitatea restului vasului sanguin.* Aspirina în doze mici (300—600 mg/zi) inhibă ciclooxigenaza trombocitelor, fără a inhiba ciclooxigenaza prin pereții vaselor. Pe acest considerent, aspirina a fost utilizată cu unele succese în prevenirea cheagurilor sanguine în vasele cerebrale și ale miocardului.

Lipoxina A dilată vasele mici, iar împreună cu **lipoxina B** inhibă efectele citotoxice ale celulelor naturale „ucigașe". Totuși, rolul lor fiziologic rămâne neelucidat pe deplin.

Prostaglandinele au fost intens studiate, deoarece determină efecte profunde și în urma administrării lor în doze infime. Efectele produse asupra organelor depind de tipul prostaglandinelor și de starea fiziologică a organului.

Asupra *aparatului circulator* unele prostaglandine (seriile A și E) sunt vasodilatatoare și hipotensoare, iar prostaglandinele din seria F sunt vasoconstrictoare. Prostaglandinele pot juca un rol reglator asupra capacității hematiilor de a suferi deformări în perioada circulației prin capilare.

Asupra *tubului digestiv,* unele prostaglandine inhibă secreția de HCl și formarea ulcerului peptic.

La nivelul *aparatului genital* feminin, PGA, PGB și PGE provoacă relaxarea uterului negravid, iar PGF-alfa determină contracția puternică a miometrului atât în timpul, cât și în afara sarcinii. Prostaglandinele din spermă influențează dinamica uterină și tubară, facilitând progresia spermatozoizilor spre trompă în vederea fecundării ovulului. Injectarea prostaglandinelor în lichidul amniotic, la mijlocul sarcinii, determină avortul și declanșează parturiția la termen. Determină luteoliza și contribuie la reglarea ciclului sexual femel.

Asupra *glandelor endocrine* pot imita efectul TSH, ACTH și al altor hormoni. La nivelul sistemului hipotalamo-hipofizar, s-au găsit cantități mari de prostaglandine cu rol modulator fie asupra transmiterii sinaptice, fie asupra eliberării hormonilor hipofizari. Injectate intraventricular, prostaglandinele determină eliberarea ACTH, STH, LH și prolactinei. De asemenea, stimulează secreția reninei.

Asupra *metabolismului*, unele prostaglandine au efect antilipolitic (ca și insulina), împiedicând acțiunea lipolitică a catecolaminelor, glucagonului, STH etc. Efectul antilipolitic se exercită prin diminuarea concentrației AMP .

PGE exercită o puternică acțiune stimulatoare a *transportului activ transmembranar* de Na^+, K^+ și Ca^{2+}, participând la menținerea concentrației optime la nivel intracelular.

20.10.4. PEPTIDUL ATRIAL NATRIURETIC

Peptidul atrial natriuretic *(ANP)* este un hormon descoperit recent, care este implicat în reglarea echilibrului sodiului și al apei. ANP este sintetizat, depozitat și eliberat în special de miocitele atriului drept și, în mai mică măsură, de atriul stâng.

La diferite specii de animale au fost izolate câteva forme de polipeptide natriuretice, care conțin un lanț similar, dar diferă în numărul aminoacizilor la capetele cu C sau N.

La om, principala formă circulantă a hormonului este formată din 28 aminoacizi. Lansat în circulație, ANP este inactivat rapid, având o perioadă de înjumătățire de circa 3 minute.

Efectele fiziologice. Rinichiul reprezintă principalul organ-țintă la nivelul căruia *intensifică diureza* și, după cum sugerează numele, *natriureza*. Aceste efecte se realizează, probabil, pe de o parte, prin *intensificarea filtrării glomerulare*, ca urmare a dilatării arteriolei aferente și a constricției simultane a arteriolei eferente, iar pe de altă parte, prin *diminuarea resorbției Na și a apei*, prin care se intensifică, în final, excreția de Na și apă (fig. 251). În felul acesta se ajunge la diminuarea volumului sanguin și a sodemiei, înlăturându-se stimulul care a declanșat secreția ANP.

Sub acțiunea ANP se produce și o *vasodilatație* a arteriolelor din circulația sistemică. Deci, ANP diminuează presiunea arterială atât prin scăderea rezistenței periferice, cât și a volumului sanguin.

ANP interacționează și cu alți hormoni, care reglează echilibrul hidroelectrolitic. Astfel, ANP *inhibă secreția reninei*, prin care diminuează secreția de aldosteron. De asemenea, ANP acționează direct asupra corticosuprarenalei, diminuând efectul stimulator al angiotensinei II asupra

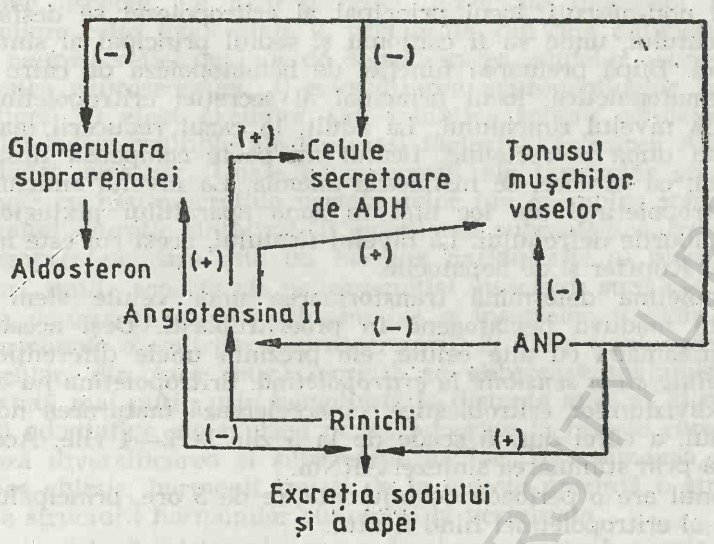


Fig. 251. Efectele peptidului atrial natriuretic (*ANP*) (după Goodman).

steroidogenezei. ANP *diminuează sensibilitatea muşchilor* netezi din vasele sanguine la acţiunea angiotensinei şi efectul angiotensinei asupra *setei* şi *secreţia de ADH*.

Prin cele relatate se poate conchide că acţiunile ANP sunt, în general, *contrarii angiotensinei II*.

Receptori pentru ANP au fost identificaţi la nivelul zonei glomerulare a corticosuprarenalei, a aparatului juxtaglomerular, a celulelor secretoare de ADH şi a muşchilor netezi din vasele sanguine. Toate aceste zone reprezintă organele-ţintă ale ANP.

Reglarea secreţiei. ANP este secretat în urma *întinderii fibrelor musculare atriale*, cauzată de creşterea volumului sanguin sau a presiunii venoase, care determină creşterea tensiunii în pereţii atriali. Manipulările experimentale, care determină creşterea volumului venos central, intensifică secreţia ANP. De exemplu, imersia corpului în apă până la gât, redistribuie sângele din plexurile venoase periferice spre vasele toracice, ceea ce intensifică secreţia de ANP. În aceste condiţii diminuează secreţia reninei şi a aldosteronului.

Deşi *creşterea osmolarităţii plasmei intensifică secreţia ANP*, creşterea presiunii venoase din atriul drept reprezintă un semnal reglator mai puternic, comparativ cu creşterea concentraţiei Na^+.

20.10.5. ERITROPOIETINA

Din punct de vedere chimic, eritropoietina este o *glicoproteină*.

Secreţia. Principalul loc de formare este *rinichiul* (85%) şi *ficatul* (15%). Eritropoietina a fost identificată şi în splină şi glandele salivare, dar aceste ţesuturi nu conţin ARNm, ceea ce sugerează imposibilitatea sintezei locale a hormonului în aceste zone. În decursul dezvoltării fe-

tale şi la nou-născuţi, locul principal al eritropoiezei se desfăşoară la nivelul ficatului, unde va fi cantonat şi sediul principal al sintezei eritropoietinei. După preluarea funcţiei de hematopoieză de către măduva osoasă hematopoietică, locul principal al secreţiei eritropoietinei va fi cantonat la nivelul rinichiului. La adult, în cazul reducerii masei rinichiului sau după nefrectomie, ficatul nu poate compensa lipsa eritropoietinei şi, ca urmare, se instalează anemia. La nivelul rinichiului, secreţia eritropoietinei are loc atât în zona aparatului juxtaglomerular, cât şi în tuburile nefronului. La nivelul ficatului, acest rol este îndeplinit de celulele Kupffer şi de hepatocite.

Eritropoietina determină transformarea unor celule stem (celula-matcă) din măduva hematogenă în proeritroblaşti. Deşi aceste celule stem se aseamănă cu alte celule, ele prezintă unele diferenţieri şi se numesc *celule stem sensibile la eritropoietină*. Eritropoietina nu afectează numărul diviziunilor eritroblastice, ci accelerează maturarea normală a eritrocitului, a cărei durată scade de la 5 zile la 2—4 zile. Acest efect se exercită prin stimularea sintezei ARNm.

Hormonul are o perioadă de înjumătăţire de 5 ore, principalul loc de inactivare al eritropoietinei fiind ficatul.

Reglarea secreţiei. Stimulul de bază al secreţiei eritropoietinei este reprezentat de *hipoxie*. Se pare că hipoxia determină eliberarea prostaglandinelor din glomerulii renali, care, la rândul lor, activează adenilatciclaza ce declanşează secreţia eritropoietinei. Mecanismul declanşării secreţiei eritropoietinei, de origine extrarenală, nu este cunoscut.

Secreţia hormonului este facilitată de *alcaloză*, care se instalează la altitudini mari. Secreţia eritropoietinei poate fi stimulată de *săruri de cobalt, androgeni, STH* şi, probabil, de alţi hormoni (glucocorticoizi, T_4, ACTH, LH). Estrogenii se pare că au rol inhibitor.

Ca şi în cazul secreţiei reninei, secreţia eritropoietinei este *facilitată de catecolamine*, prin mecanismul beta-adrenergic, cu toate că între sistemul renină-angiotensină şi sistemul eritropoietinei nu există legătură.

Sunt unele date care atestă *participarea hipotalamusului* în reglarea eritropoiezei, în sensul că stimularea unor zone hipotalamice, ca în cazul unor tumori cerebrale, induce eliberarea eritropoietinei (M i r a n d). Se pare că nucleul paraventricular hipotalamic are un rol inhibitor asupra secreţiei eritropoietinei, lezarea lui fiind asociată cu creşterea numărului de hematii (H e f c o, N e a c ş u, O l a r i u).

Există, de asemenea, observaţii care sugerează că stimularea eritropoiezei s-ar putea realiza reflex, prin excitarea corpusculilor carotidieni.

Hormonii locali gastro-intestinali vor fi trataţi la aparatul digestiv, iar sistemul renină-angiotensină va fi detaliat la aparatul excretor.

20.11. SISTEMUL NEUROENDOCRIN AL NEVERTEBRATELOR

Celulele endocrine, în special celulele neurosecretoare, au fost evidenţiate la majoritatea nevertebratelor. De exemplu, la hidră, în timpul înmuguririi, regenerării sau creşterii, neuronii secretă un *hormon accelerator al creşterii*. La majoritatea nevertebratelor, prezenţa hormonilor a fost dedusă în special din cercetări morfologice.

Diverse aspecte ale neurosecreției, observate îndeosebi la insecte, sunt similare celor evidențiate la vertebrate, din care enumerăm: *1)* eliberarea neurosecreției depinde de depolarizarea celulelor neurosecretoare; *2)* dinamica neurosecreției; *3)* colocalizarea neuropeptidelor, aminelor și acetilcolinei; *4)* efect excitator sau inhibitor asupra celulelor-țintă; *5)* efecte fiziologice multiple ale aceluiași factor; *6)* folosirea AMP ca cel de al doilea mesager. Unele neurosecreții ale insectelor sunt înrudite imunologic cu neurosecrețiile vertebratelor (de exemplu: *somatostantina* și *hormonul diuretic* sintetizat în ganglionul subesofagian înrudit cu arginin-vasopresina, care este un *hormon antidiuretic* al mamiferelor).

Totuși, multe aspecte ale neurosecreției insectelor sunt specifice acestora din cauza: *1)* poziției filogenetice a insectelor (reglarea multiplă neurohormonală a centrilor neurosecretori); *2)* lipsei unui sistem circulator vascular, din care cauză secreția se eliberează metameric și este transportată mai puțin prin hemolimfă la distanțe mari și *3)* marilor posibilități adaptative ale reglării neuroendocrine la insecte care, probabil, facilitează diversificarea și supraviețuirea lor. De asemenea, din punct de vedere chimic, hormonii izolați de la insecte prezintă o structură diferită de structura hormonilor cunoscuți la vertebrate.

La nevertebrate sistemul neuroendocrin controlează o serie de funcții, care pot fi grupate în 4 categorii:

1. **Creșterea, maturizarea și regenerarea.** În această categorie intră o serie de fenomene, cum ar fi: creșterea prin adăugarea unor noi segmente, fenomen observat la polichete; procese complexe ale năpârlirii și metamorfozei, observate la artropode, și procese regenerative, intens dezvoltate la unele grupe cum sunt anelidele și crustaceii. În această categorie intră și diapauza, care reprezintă un stadiu normal în dezvoltarea multor specii.

2. **Reproducerea,** care include controlul gametogenezei, dezvoltării și menținerii organelor sexuale, apariției comportamentului sexual și declanșarea depunerii pontei.

3. **Metabolismul și homeostazia,** care includ procese ce controlează diferite funcții ale metabolismului intermediar și menținerea compoziției constante a mediului intern.

4. **Adaptarea la factorii de mediu,** care cuprinde controlul modificărilor fiziologice ale culorii; adaptarea vederii la lumină etc.

20.11.1. SISTEMUL NEUROENDOCRIN AL INSECTELOR

Sistemul neuroendocrin al insectelor (fig. 252) constă din celule *neurosecretoare* localizate în SNC și lanțul ganglionar ventral, *organe neurohemale* (corpora cardiaca, corpora allata) și *glande endocrine propriu-zise* (corpora allata, glanda protoracică, celule pericardiale, ovarul și intestinul posterior).

Sistemul neurosecretor corpora cardiaca-corpora allata poate fi comparat cu sistemul hipotalamo-hipofizar.

Celule neurosecretoare se găsesc în întregul SNC, dar importanță deosebită prezintă aglomerările celulare localizate în zona *pars interce-*

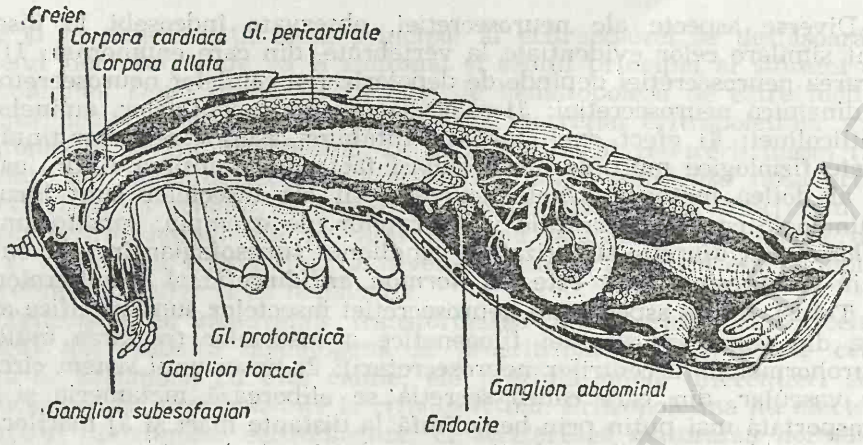


Fig. 252. Localizarea sistemului endocrin la insecte (după Penzlin).

rebralis a protocerebrumului. Axonii celulelor neurosecretoare pătrund pe calea nervilor corpilor cardiaci, cu precădere în corpora cardiaca. Această glandă îndeplinește, în primul rând, funcția unui organ neurohemal, dar poate avea și rol de glandă endocrină, prin secrețiile celulelor glandulare proprii.

Corpora allata, care la multe specii de insecte este fuzionată cu corpora cardiaca, prezintă și celule glandulare care sunt reglate de neurosecrețiile depozitate în corpora cardiaca.

Reglarea dezvoltării insectelor:

Ciclul vital al *insectelor hemimetabole,* adică insecte care prezintă o metamorfoză incompletă, cum sunt *Heteroptera* (ploșnițele), *Orthoptera* (lăcustele etc.), începe cu *transformarea oului* în stadiul de *nimfă imatură.* Nimfa se hrănește, crește în dimensiuni și suferă câteva năpârliri, înlocuind exoscheletul său vechi, chitinizat, cu unul nou, moale, care se extinde odată cu creșterea stadiului nimfei, până când se chitinizează. Etapele dintre năpârliri se numesc *stadii* (engl. = *instars*) *ale nimfei.* Ultimul stadiu de dezvoltare al nimfei dă naștere *stadiului de adult* sau *imago.*

Dezvoltarea *insectelor holometabole,* adică insecte care prezintă o metamorfoză completă, cum sunt *Diptera* (muștele) *Lepidoptera* (fluturi) și *Coleoptera* (gândacii), este mult mai complexă. *Oul* se transformă în *larvă,* care trece prin câteva stadii larvare care, de regulă, diferă între ele prin dimensiuni. Ultimul stadiu larvar suferă o chitinizare și o rigidizare pronunțată a cuticulei, când larva, în urma năpârlirii, se transformă în *pupă.* În stadiul de pupă, care aparent pare inactiv, au loc intense transformări interne. Pupa dă naștere formei *adulte,* care seamănă puțin sau deloc cu stadiile anterioare. Stadiul larvar al insectelor holometabole este specializat pentru consum, producând mari daune agriculturii. În schimb, adultul reprezintă stadiul de reproducere, iar unele specii nici nu sunt echipate pentru hrănire.

Controlul endocrin al dezvoltării și năpârlirii insectelor hemi- și holometabole este exercitat de o serie de hormoni (fig. 253).

1. Celulele neurosecretoare, localizate în pars intercerebralis al creierului, secretă *hormonul protoracicotrop (PTTH),* denumit și hormon cerebral sau *ecdisiotropina,* de natură polipeptidică,

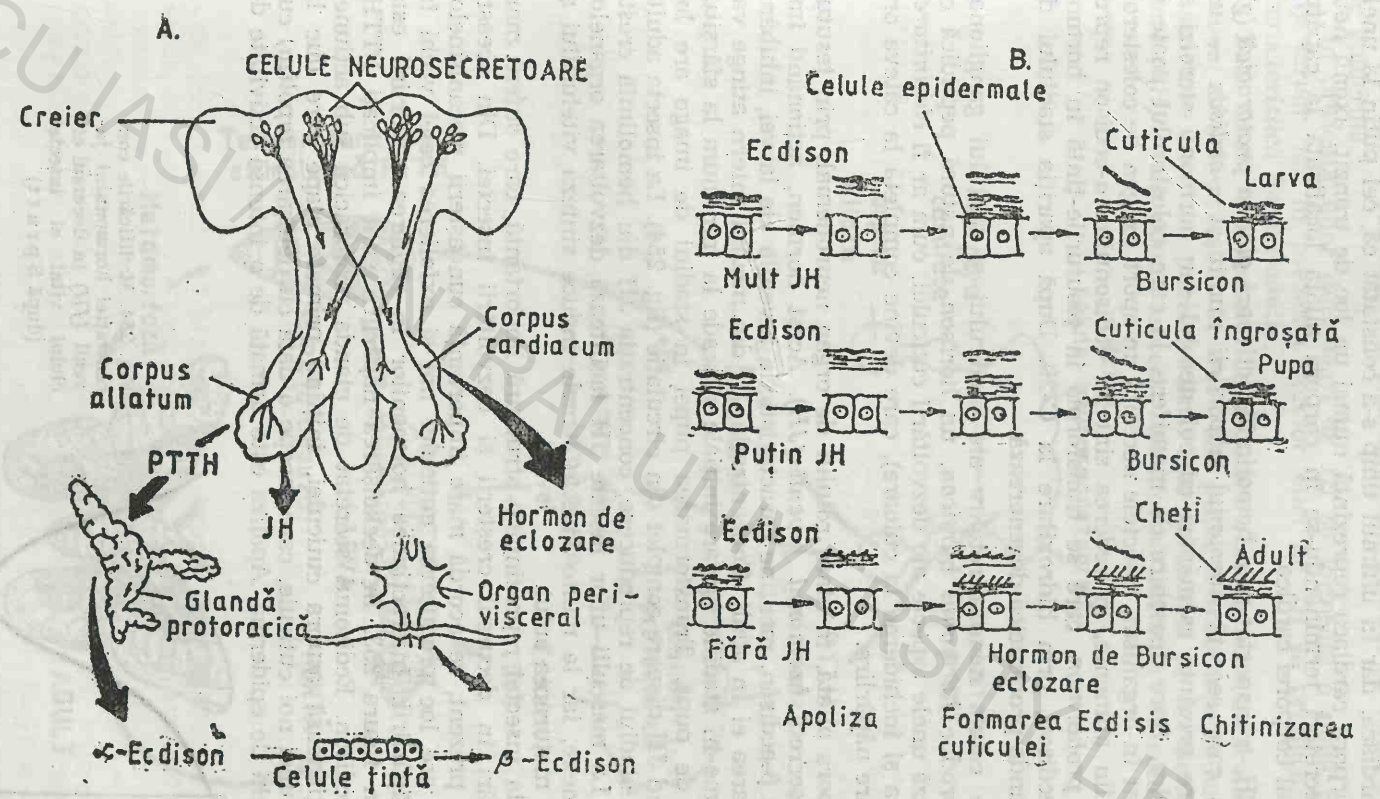


Fig. 253. *A* — sistemul endocrin la insecte și rolul său în procesul năpârlirii; *B* — modificările cuticulei, care au loc în timpul năpârlirilor ce duc la transformarea larvei (*sus*), trecând prin stadiul de pupă (la *mijloc*), în adult (*jos*) (după Riddiford și Truman).

2. PTTH este transportat prin axonii neuronilor neurosecretori în organul neurohemal. Ca organ neurohemal pentru PTTH era considerată corpora cardiaca, dar în ultimul timp s-a constatat că, cel puțin la unele insecte, corpora cardiaca reprezintă numai un loc de tranzit, axonii neuronilor secretori terminându-se în corpora allata localizată la capătul posterior al corporei cardica.

3. PTTH, transportat prin hemolimfă, activează *glanda protoracică* (gl. ecdisială), care secretă *hormonul năpârlirii* numit și *α-ecdison* — un steroid care prezintă asemănări cu colesterolul sau hormonii steroizi ai vertebratelor. Spre deosebire de mamifere, la care colesterolul poate fi și sintetizat în organism, insectele necesită un aport exogen de colesterol, provenit din alimente, în vederea sintezei ecdisonului. α-ecdison reprezintă un *prohormon,* care se transformă în țesuturile-țintă în hormon activ, β-ecdison, prin hidroxilare la C-20. După apariția stadiului de imago, glanda protoracică degenerează.

4. Alte celule neurosecretoare ale creierului și lanțului ganglionar ventral produc *hormonul bursicon,* un hormon de natură peptidică ce influențează unele aspecte ale dezvoltării cuticulei, cum ar fi *chitinizarea* (rigidizarea și închiderea la culoare), care devine completă la câteva ore după fiecare năpârlire.

5. Corpora allata, în afara rolului de organ neurohemal, prin țesutul endocrin secretă *hormonul juvenil (JH).* Acest hormon, acționând împreună cu β-ecdison, menține caracteristicile juvenile ale larvei, inhibând transformarea ei în adult. Concentrația JH din mediul intern atinge valori maxime în stadiile larvare inițiale și scade la minimum la sfârșitul perioadei de pupă. Transformarea pupei în stadiul de imago are loc atunci când JH dispare complet din circulație (fig. 254). La insecta adultă ajunsă în stadiul de reproducere, concentrația JH din hemolimfă crește din nou. La masculii unor insecte JH facilitează dezvoltarea organelor sexuale anexe, iar la multe insecte femele induce sinteza vitelusului și facilitează maturarea oului.

Cuticula insectei reprezintă o structură importantă, care suferă mari transformări în decursul creșterii și dezvoltării insectei. Din această cauză, în prezent, se acordă mare importanță cunoașterii mecanismelor prin care are loc producerea cuticulei noi și exfolierea celei vechi în timpul năpârlirii. Interacțiunea hormonilor în reglarea năpârlirii este indicată în figura 253. În declanșarea năpârlirii sunt implicați PTTH, JH și β-ecdison. Ecdisonul secretat de glanda protoracică sub acțiunea PTTH acționează asupra cuticulei, inițiind primele etape care duc la formarea unei noi cuticule, care începe o dată cu detașarea *(apoliza)* cuticulei vechi de epidermă. Apoliza este urmată de o intensă activitate de

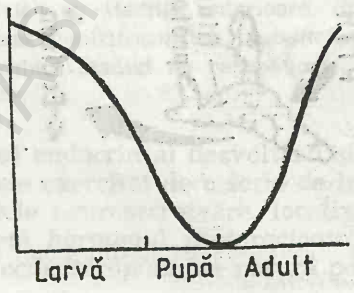


Fig. 254. Modificările concentrației hormoului juvenil (*JH*) în decursul ciclului vital al insectei (după S p r a t t)

sinteză, care generează noua cuticulă, concomitent cu *digestia parțială a cuticulei vechi*, sub acțiunea enzimelor din *lichidul de năpârlire* secretat de epidermă.

În prezența unor *doze mari de JH* se formează o nouă *cuticulă de tip larvar*, iar în prezența *dozelor mici de JH* se produce o *cuticulă caracteristică formei adulte*.

Faza finală a procesului de năpârlire *(ecdisis)* este controlată de *hormonul de eclozare* și de *bursicon*. Cel puțin la unele insecte holometabole năpârlirea cuticulei pupei (ecdisis) este declanșată de *hormonul de eclozare (EH)* — un peptid secretat sub „formă pulsatilă" de celulele neuro-

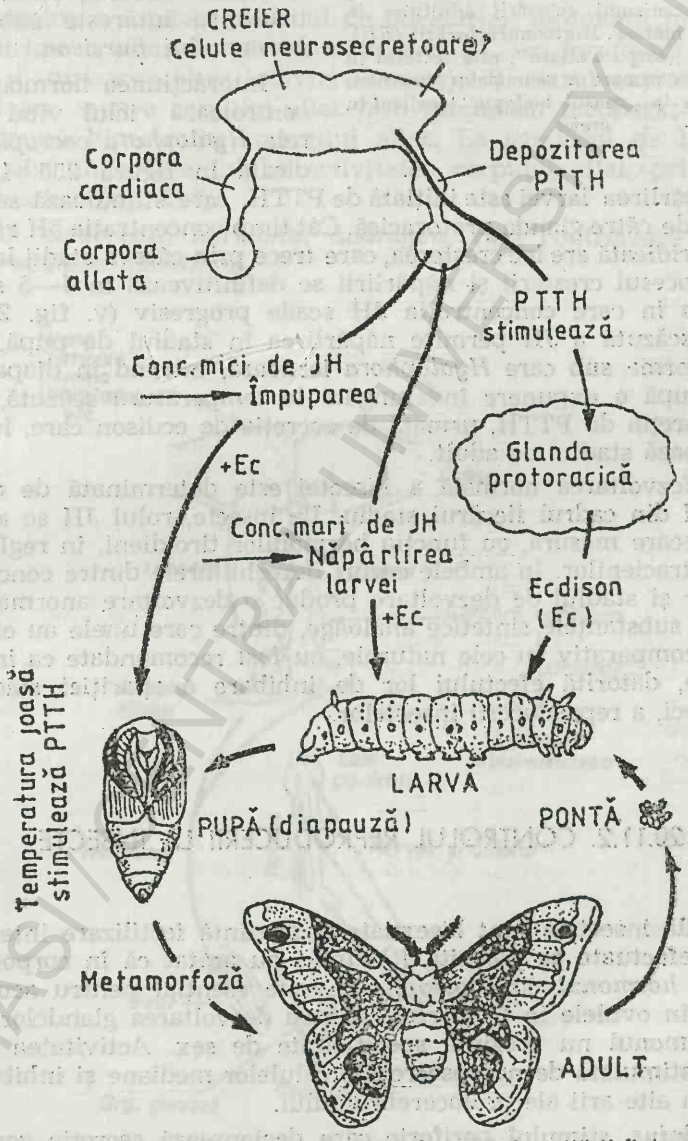


Fig. 255. Interacțiunea hormonilor în decursul dezvoltării fluturelui *Hyalophora cecropia*.

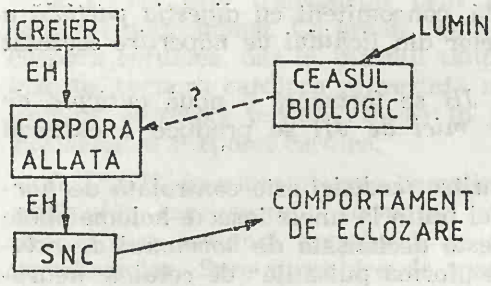


Fig. 256. Mecanismul eclozării adultului la fluturele de mătase. Hormonul eclozării (*EH*), depozitat în „corpora allata", este secretat în hemolimfă, ca urmare a semnalelor nervoase ce pleacă de la „ceasul biologic" localizat în creier.

secretoare ale protocerebrumului lateral și depozitat în complexul corpora cardica-corpora allata, și de ganglionii ventrali. Neurosecreția (EH), acționând asupra SNC, declanșează activitatea motorie ce determină înlăturarea cuticulei (fig. 256). Insecta nou-născută prezintă o cuticulă gălbuie, moale, care se extinde concomitent cu creșterea insectei, până când cuticula se întărește sub acțiunea *hormonului bursicon.*

Interacțiunea hormonilor care controlează ciclul vital la fluturele *Hyalophora cecropia* este indicată în figura 255. La această specie năpârlirea larvei este inițiată de PTTH, care stimulează secreția ecdisonului de către glanda protoracică. Cât timp concentrația 5H rămâne suficient de ridicată are loc creșterea, care trece prin câteva stadii larvare. De regulă, procesul creșterii și năpârlirii se definitivează în 4—5 stadii larvare, timp în care concentrația JH scade progresiv (v. fig. 254). Concentrația scăzută a JH permite năpârlirea în stadiul de pupă, care reprezintă forma sub care *Hyalophora* iernează, intrând în diapauză obligatorie. După o expunere îndelungată la temperatură scăzută, este stimulată secreția de PTTH, urmată de secreția de ecdison care, în absența JH, generează stadiul de adult.

Deci, dezvoltarea normală a insectei este determinată de doze precise de JH din cadrul fiecărui stadiu. La insecte, rolul JH se aseamănă, într-o oarecare măsură, cu funcția hormonilor tiroidieni, în reglarea dezvoltării batracienilor. În ambele cazuri dezechilibrele dintre concentrațiile hormonilor și stadiul de dezvoltare produc o dezvoltare anormală.

JH sau substanțele sintetice analoage, dintre care unele au efecte mai puternice comparativ cu cele naturale, au fost recomandate ca insecticide nepoluante, datorită efectului lor de inhibare a apariției stadiului de adult și, deci, a reproducerii insectelor.

20.11.2. CONTROLUL REPRODUCERII LA INSECTE

De regulă insectele sunt bisexuate și prezintă fertilizare internă. Experiențele efectuate pe ploșnița *Rhodnius* au arătat că în corpora allata se produce *hormonul gonadotrop,* care este esențial pentru acumularea vitelusului în ovulele în formare și pentru dezvoltarea glandelor sexuale anexe. Hormonul nu prezintă specificitate de sex. Activitatea corporei allata este stimulată de neurosecrețiile celulelor mediane și inhibată prin mesajele din alte arii ale protocerebrumului.

La *Rhodnius,* stimulul periferic care declanșează secreția gonadotropinei este generat de umplerea cu sânge a intestinului. Aceste semnale

inhibă pe cale nervoasă neurosecreţiile inhibitoare, activând secreţia gonadotropinei de către corpora allata.

La diferite specii de insecte există mari variaţii ale reglajului, care pot fi rezumate astfel: *1) Plasmidae* şi *Lepidoptera* ouăle se pot dezvolta independent de corpora allata; *2)* neurosecreţiile cerebrale pot inhiba corpul allat (lăcuste); *4)* neurosecreţiile cerebrale acţionează înhida corpul allat (lăcuste); *3)* neurosecreţiile cerebrale acţionează împreună cu hormonii din corpul allat (la gândacii de bucătărie) *4)* prin intermediul SN, alături de hrană, pot acţiona şi alţi stimuli ce declanşează activitatea corpului allat: copulaţia stimulează formarea ouălor (lăcuste), iar sarcina o inhibă (gândacul de bucătărie); feromonii femeli pot inhiba maturizarea altor femele (insecte sociale), iar feromonii masculi accelerează maturizarea altor indivizi (lăcuste); *5)* ovarul exercită o acţiune reglatoare asupra corpului allat prin mecanism feedback; ovariectomia determină hipertrofia corpului allat. La gândacul de bucătărie prezenţa ouălor în ootecă înhibă activitatea corpului allat, prin lanţul ganglionar ventral (fig. 257).

Testiculul elaborează *hormonul androgen,* care controlează apariţia caracterelor sexuale masculine.

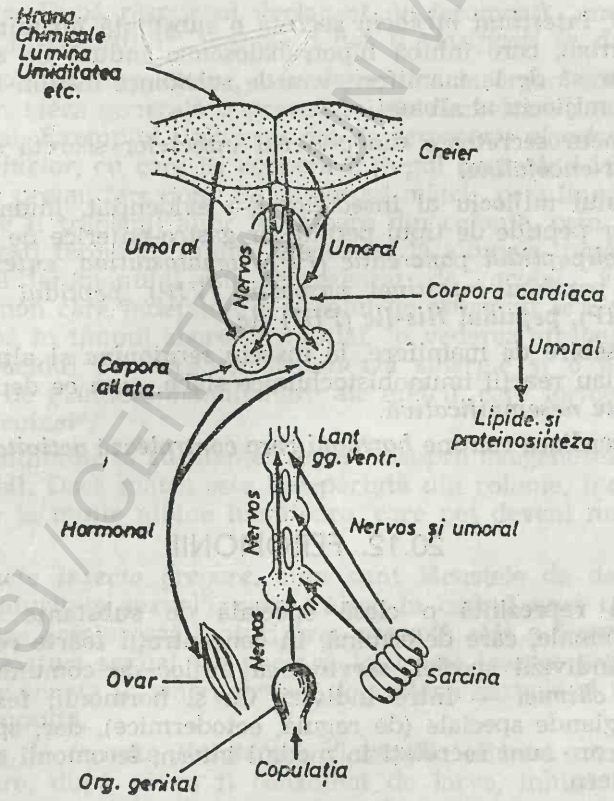


Fig. 257. Controlul hormonal al reproducerii la diferite femele de insecte (după E n g e l m a n n).

20.11.3. ALTE EFECTE HORMONALE

La insecte, *controlul diurezei* este mai complex comparativ cu vertebratele. În timp ce vertebratele conțin un singur hormon antidiuretic, insectele produc atât *hormonul diuretic*, cât și *antidiuretic*, permițând o reglare promptă după necesități. Acești hormoni sunt sintetizați în pars intercerebralis, corpora cardiaca și lanțul ganglionar ventral.

La lăcuste au fost evidențiați în sistemul pars intercerebralis-corpora cardiaca *doi factori diuretici* diferiți, care intensifică transportul apei și a inonilor la nivelul tubulilor Malpighi. *Ganglionul subesofagian* sintetizează un *hormon diuretic* înrudit imunologic cu arginin-vasopresina mamiferelor, care intensifică excreția urinei primare din tuburile Malpighi. Secreția acestui hormon în hemolimfă este reglată prin doi neurohormoni cu acțiune antagonică, secretați de celulele neurosecretoare mediane și, respectiv, subocelare ale SNC.

Cu rol în *metabolism* au fost evidențiați, în corpora cardiaca, un *hormon hipoglicemiant* și *unul hiperglicemiant* de natură peptidică. Aceeași glandă conține și *hormonul adipokinetic*, care este un decapeptid.

Creierul secretă o substanță *„insulin-like"*, care controlează concentrația trehalozei din hemolimfă. Substanța insulin-like este secretată și de intestinul mijlociu, unde reglează absorbția glucozei la nivelul intestinului.

La albină, *intestinul mijlociu* secretă o substanță înrudită imunologic cu *somatostatina*, care inhibă hipotrehalosemia indusă de administrarea insulinei, extrasă de la mamifere, sau de substanța insulin-like secretată de intestinul mijlociu al albinei.

Celulele neurosecretoare din creierul insectelor secretă substanțe înrudite cu *met-encefalina*.

În intestinul mijlociu al insectelor s-a evidențiat, imunohistochimic, prezența unor peptide de tipul peptidelor gastro-enterice de la mamifere, și anume: *polipeptidul pancreatic (PP); somatostatina, enteroglucagonul, β-endorfina, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), peptidul eliberator al gastrinei* (GRP), *peptidul His-Ile (PHI)* etc.

Spre deosebire de mamifere, la insecte *serotonina* și alte amine biologic active dau reacții imunohistochimice slabe, ceea ce denotă prezența lor *în cantitate nesemnificativă*.

Corpora cardiaca conține *hormoni* care *controlează activitatea cardiacă*.

20.12. FEROMONII

Feromonii reprezintă o clasă specială de substanțe secretate de o serie de animale, care determină, în concentrații foarte reduse, reacții specifice la indivizii speciei, servind ca mijloc de comunicare chimică — *mesageri chimici* — între indivizi. Ca și hormonii, feromonii sunt secretați de glande speciale (de regulă, ectodermice), dar, spre deosebire de hormoni, care sunt secretați în mediul intern, feromonii sunt secretați în mediul extern.

Localizarea glandelor feromonale este foarte diferită. Astfel, la masculii lăcustei de deșert *(Schistocerca gregaria)*, glandele sunt răspândite *pe*

toată suprafața corpului. Ele secretă un feromon de maturație sexuală. Femelele de lepidoptere prezintă glande feromonale situate pe diferite *segmente abdominale,* iar coleopterele și izopterele au asemenea glande situate pe *sternitele abdominale.* Gândacii de bucătărie au glandele localizate în *epiteliul tractusului digestiv* și în *tuburile lui Malpighi.* Feromonii secretați de aceste glande sunt eliberați în mediul extern o dată cu fecalele și au rol în comportamentul sexual. Matca albinelor are glandele situate *la baza mandibulelor;* secretă feromoni care asigură, printre altele, comunicarea în colonie. De asemenea, albinele lucrătoare furnicile, masculii bondarilor au glandele localizate în capsula cefalică, la baza mandibulelor.

Sinteza feromonilor este un proces continuu și de lungă durată, iar emisia lor este de scurtă durată și în deplină concordanță cu diversele acte fiziologice pe care le desfășoară insecta.

Modelul sintezei și emiterii feromonilor este înscris în codul genetic și se transmite ereditar, dar poate fi controlat de anumiți factori endogeni și exogeni (ritmul circadian, vârsta, împerecherea, lumina, hrana, temperatura etc.).

Recepționarea feromonilor de către insecte este realizată de chemoreceptorii olfactivi, localizați în special pe antene.

Clasificare. După răspunsul declanșat de feromonii „emițătorului" în organismul „receptorului", feromonii pot fi *clasificați în două categorii:*

1. *Feromonii de dezvoltare,* care determină în organismele receptoare modificări în sfera generală a procesului de dezvoltare sau a metabolismului general. Exemplul tipic este dat de *feromonii glandei mandibulare a mătcii albinelor,* cu care își acoperă întregul corp când își face toaleta. Lucrătoarele preiau feromonii de pe corpul mătcii, prin lingerea ei ocazională, pe care îi transmit altor lucrătoare din colonie, prin alimentul regurgitat. Acești feromoni inhibă ovogeneza la albinele lucrătoare. Principiul activ al feromonului este reprezentat de *acidul 9-cetodecenoic,* același feromon care îndeplinește și rolul de *atractant sexual,* secretat de matca virgină în timpul zborului nuptial, în vederea atragerii trântorilor. Alături de acidul cetodecenoic acționează sinergic și o altă substanță, produsă tot de glandele mandibulare ale mătcii, care formează împreună *„substanța reginei".*

Efectul inhibitor al substanței reginei asupra ovogenezei lucrătoarelor este reversibil. Dacă matca este îndepărtată din colonie, începe dezvoltarea ovarelor la multe albine lucrătoare, care pot deveni mature, apte de reproducere.

Și *la unele insecte gregare,* cum sunt lăcustele de deșert, masculii ajunși la maturitate sexuală, care trăiesc în cadrul unei colonii, secretă feromoni care accelerează maturizarea sexuală atât a femelelor, cât și a masculilor imaturi sexual. Se pare că la aceste insecte gregare rolul feromonilor ar consta în sincronizarea dezvoltării sexuale și a reproducerii în cadrul grupului.

Femelele de termite *Kalotermis flavicollis* elimină un feromon prin fecale și care, după ce va fi consumat de larve, inhibă transformarea larvelor în femele adulte din punct de vedere sexual.

2. *Feromonii de acțiune,* care declanșează la organismele receptoare

modificări comportamentale. Aceştia sunt de mai multe categorii, dintre care ne vom referi la câteva:

— *Feromonii sexuali*, care mediază unele aspecte comportamentale de ordin sexual la indivizi apţi pentru reproducere. Sunt prezenţi la crustacei, insecte, peşti, amfibieni, reptile şi mamifere.

Feromonii sexuali de la diferite insecte (fluturi, albine etc.) servesc pentru atragerea şi stimularea sexuală a partenerului *(efect afrodiziac)*. De exemplu, femela de *Bombyx mori* elaborează un feromon de către glandele abdominale, care este un alcool nesaturat format din 16 atomi de carbon, numit *bombikol;* acţionează în concentraţii foarte mici (o moleculă de feromon la 10^{17} molecule aer) asupra masculilor. Scurt timp de la copulaţie, femela încetează secreţia feromonului bombikol.

Matca albinelor virgine secretă din glandele mandibulare, în timpul zborului de nuntă, un feromon sexual care atrage trântorii. Din punct de vedere chimic, acest atractant sexual este un acid gras: acidul trans-9 cetodecenoic.

La unele insecte, masculii nu se mai apropie de femelele care au fost fecundate. Această comportare este dictată tot de un feromon, dar secretat de mascul.

— *Feromonii de agregare* asigură coeziunea coloniei şi unor indivizi, când găsesc locuri propice de hrană, adăpost etc. Aceşti feromoni, având origini şi structuri chimice diferite, dau caracteristica olfativă a individului sau a grupului. La insecte, şi îndeosebi la himenopterele sociale, intervenţia „mirosului corporal" este decisivă în recunoaşterea individuală şi în „descoperirea" duşmanului.

Agregarea la gândacii de scoarţă prezintă unele particularităţi corelate cu comportamentul lor explorator. Aceştia sunt obligaţi să se constituie în familii ori de câte ori găsesc o nouă gazdă. Colonizarea gândacilor pe noi gazde se face prin intermediul feromonilor de agregare produşi de unul din sexe şi de către substanţele volatile produse de copacii-gazdă. Când densitatea populaţiei devine optimă, unul din sexe elimină *substanţe cu rol antiagregativ* (verberone sau metilciclohexanona), evitându-se, în acest fel, suprapopularea.

Furnicile aparţinând aceluiaşi cuib se pot recunoaşte numai pe calea „mirosului corporal"; indivizii proveniţi dintr-un cuib străin sunt urmăriţi şi omorâţi chiar şi atunci când fac parte din aceeaşi specie.

— *Feromonii de alarmă* acţionează tot pe cale olfactivă şi declanşează un comportament specific de apărare: fuga, salvarea larvelor, atacul. Astfel de feromoni sunt frecvenţi la insectele sociale. La furnici sunt produşi de glandele mandibulare, glandele veninoase, glanda anală sau glandele abdominale.

Albina secretă, o dată cu înţepătura, un feromon de alarmă care este depozitat în canalul acului, dar diferă de substanţa veninoasă. Chimic, aceşti feromoni (2 la număr) sunt 2-heptanona şi izopentil acetatul. Recepţionat de alte lucrătoare, feromonul determină la acestea un comportament de agresivitate şi locomoţie rapidă înspre albina care l-a emis.

— *Feromonii de marcaj* realizează marcarea teritoriului, a unei surse de hrană şi a drumului parcurs de insectă.

Comportamentul complex realizat prin feromoni de marcaj caracterizează himenopterele sociale la care descoperirea de către o „cercetaşă" a unei noi surse de hrană este comunicată şi altor indivizi ai coloniei, care sunt atraşi spre aceasta.

Lucrătoarele de furnici „marchează" drumul parcurs de ele prin picături de lichid mirositor. „Mărcile" mirositoare depuse de numărul mare de insecte care formează colonia se unesc, astfel încât dâra trasată poate să-și păstreze eficacitatea câteva săptămâni, dacă nu este spălată de ploi. Pe aceste cărări jalonate prin feromoni, lucrătoarele se întorc cu hrana la cuib.

— *Feromonii necrofori* indică prezența indivizilor morți dintr-o colonie, determinând îndepărtarea acestora. Dacă pe o furnică vie este pus un asemenea feromon, ea va fi scoasă cu forța din furnicar.

Emisiuni de feromoni la vertebrate. Feromonii își păstrează semnificația de „mesageri chimici" și la vertebrate.

Rolul feromonilor la pești are în vedere manifestări de interatracție, de alarmă și de demarcare teritorială etc. Feromonii *de alarmă* (produși de secreție a unor celule epidermice, eliberați în urma rănirii tegumentului) declanșează o stare de agitație motorie, care se soldează cu îndepărtarea indivizilor din zona devenită primejdioasă. Formarea bancurilor de pești este determinată tot de feromoni.

La mai multe specii de amfibieni (broasca râioasă, brotăcel, broasca de lac) au fost descoperiți feromoni cu rol în comportamentul de *alarmă-avertizare*. Reprezentanții familiei salamandrelor dispun de 2 categorii de feromoni: unii cu rol de *orientare* spre adăpost, iar alții cu rol de *repelenți* de mare eficacitate față de diferiți atacatori. Așa este cazul *tetrodotoxinei* — substanță toxică neproteică produsă de secreția tegumentară, cu efect puternic repulsiv față de diferiți atacatori.

Emisiuni de feromoni la mamifere. Comportamentul complex al rozătoarelor nocturne are la bază semnale chimice, olfactive. Glandele producătoare de feromoni sunt glandele sebacee și sudoripare.

În unele cazuri secrețiile celor 2 glande sunt eliminate împreună cu saliva, fecalele, urina și hormonii sexuali.

În comportamentul teritorial al unor mamifere (castor, șoarece) sunt utilizate substanțele mirositoare din urină și salivă, ca și feromonii secretați de diferite glande. Teritoriul ocupat va fi marcat din loc în loc cu *picături de urină* pe sol și diferite obiecte. Roaderea obiectelor și *eliminarea de salivă* reprezintă o altă modalitate de marcare a teritoriului.

Feromonii de *alarmă* au fost evidențiați și la mamifere. Astfel, un șoarece mascul este atras de un altul cu condiția ca primul să nu fie expus unor solicitări de ordin emoțional. Pe de altă parte, un șoarece care a fost stresat în prealabil va fi evitat de congenerii săi. Această ultimă posibilitate de comunicare ar putea explica de ce, de cele mai multe ori, capcanele folosite pentru extirparea unor rozătoare nu dau, de regulă, rezultate decât la început, adică după primele capturi, când s-au produs eliminări de feromoni.

La cervide, glandele interdigitale eliberează feromonul de alarmă, care are un puternic miros de fenol, și care declanșează fuga din zona primejdioasă.

Feromonii *sexuali.* Masculul de cervide, în perioada rutului, miroase regiunea genitală a femelei. Mirosul acesteia declanșează o reacție comportamentală tipică, de ridicare a buzei superioare. Masculul tropăie pe loc și urinează, urina prelingându-se pe membrele posterioare. Atrasă de miros, femela se tăvălește în această zonă marcată pe cale olfactivă.

La șoarece ciclul estral este asemănător celui de la șobolan, având o durată de 4—5 zile. Dacă femela este izolată de mascul, durata ciclului se prelungește. Introducerea masculilor în cușca femelelor accelerează maturizarea sexuală, chiar și în cazul în care masculul este ținut într-o cușcă de plasă, care împiedică contactul corporal cu femela. Natura *substanței odorante* a masculului nu este cunoscută, dar se pare că ea este prezentă în urină și ar putea fi de natură sterolică.

La masculii primatelor, *libidoul* este mărit atunci când vin în contact cu femele aflate în faza ovulației. Mesajul transmis de femelă pare a fi un feromon sub forma unor acizi alifatici cu lanț scurt aflați în secrețiile vaginale.

În prezent, se experimentează *folosirea feromonilor în combaterea biologică* prin: *1)* folosirea unor *trape mecanice* încărcate cu atractant; *2)* adăugarea feromanului într-o *hrană tratată cu un insecticid; 3)* saturarea zonei infestate cu *atractant sexual*, care blochează orientarea masculilor spre femele și împiedică actul de reproducere; *4) atragerea entomofagilor spre anumite ecosisteme* infestate cu diferiți dăunători etc.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

PARTEA A V-A

FUNCȚIILE DE NUTRIȚIE

CAPITOLUL 21

FIZIOLOGIA DIGESTIEI

Prin d i g e s t i e se înțelege totalitatea fenomenelor mecanice, chimice și fizico-chimice care asigură ingestia *(alimentația)*, prelucrarea mecanică și dezintegrarea enzimatică a alimentelor complexe în principii alimentare simple numite *nutrimente (digestia)*, care vor fi transferate ulterior țesuturilor *(absorbția)* în vederea utilizării lor în scop plastic, energetic și funcțional.

La om, fiecare segment al tubului digestiv este adaptat exercitării unei anumite funcții, precum: *1)* amestecarea, transportul și depozitarea conținutului digestiv; *2)* secreția sucurilor digestive; *3)* digestia alimentelor și *4)* absorbția principiilor alimentare.

Pentru a asigura aprovizionarea continuă a organismului cu apă, vitamine, electroliți și nutrimente, toate acestea trebuie să tranziteze tubul digestiv cu o viteză care să fie suficient de lentă pentru a putea avea loc digestia și absorbția, dar, în același timp, să fie suficient de rapidă, pentru a putea aproviziona organismul cu nutrimentele necesare.

21.1. CONSIDERAȚII GENERALE ALE REGLĂRII TRACTUSULUI GASTROINTESTINAL

21.1.1. INERVAȚIA TRACTUSULUI GASTROINTESTINAL

Tractusul gastrointestinal prezintă o *inervație intrinsecă și alta extrinsecă* (fig. 258).

Inervația intrinsecă este asigurată prin *plexul mienteric* (Auerbach), localizat între stratul muscular longitudinal extern și stratul muscular circular mijlociu, și *plexul submucos* (Meissner), localizat în submucoasă. Cele două plexuri prezintă numeroase interconexiuni și *neuroni senzitivi* ale căror dendrite vin în contact sau formează receptorii din pereții tractusului digestiv. Receptorii din mucoasă sunt *mecanoreceptorii*, sensibili la distensia pereților gastrointestinali și *chemoreceptorii*, care sesizează compoziția conținutului din lumenul gastrointestinal.

Neuronii plexurilor intrinseci au ca efectori *celulele secretoare de hormoni* și *stratul muscular*.

Există, de asemenea, mulți neuroni intercalari. Circa un milion de neuroni conțin nu numai acetilcolină și noradrenalină, ci și *serotonină*,

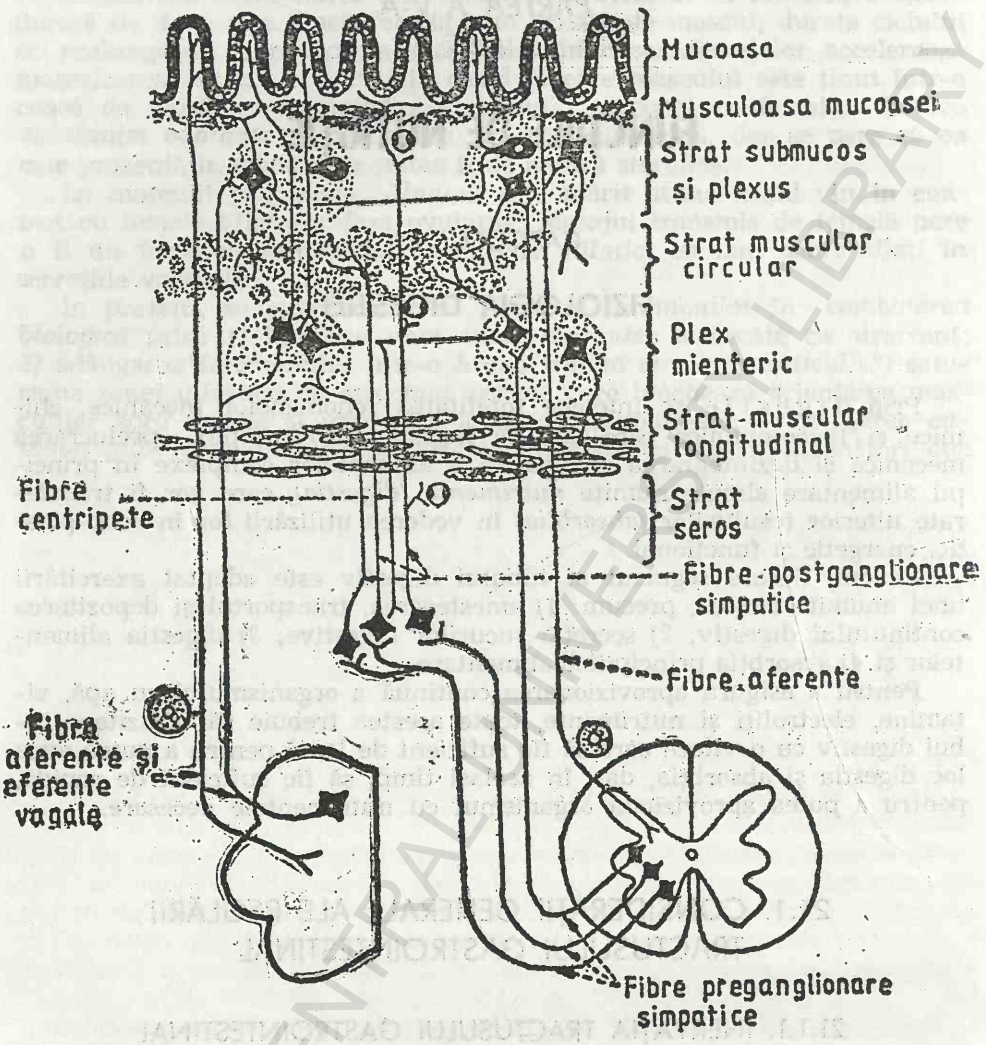


Fig. 258. Fibre nervoase extrinseci și intrinseci din plexul mienteric. Se observă inervarea simpatică a neuronilor din plexul mienteric și conexiunile lor (după Schofield).

substanța P, somatostatină, encefaline, colecistochinină, peptidul eliberator de gastrină, neurotensină și, probabil, *angiotensină II. Majoritatea* acestor peptide, ca și serotonina, se găsesc și în celulele glandulare din mucoasă. Modul în care neuronii peptidergici intramurali, interacționează cu alți neuroni, în vederea reglării funcției gastrointestinale, nu este complet lămurit. În general, plexurile nervoase intrinseci sunt responsabile de contracțiile peristaltice și de alte tipuri de contracții, de unde rezultă că activitatea motorie coordonată a tractusului gastrointestinal, poate avea loc și în absența inervației extrinseci.

Inervația extrinsecă a tractusului gastrointestinal este asigurată de fibrele vegetative parasimpatice și simpatice. De regulă, fibrele parasimpatice colinergice intensifică activitatea mușchilor netezi, iar simpaticul noradrenergic inhibă această activitate și contractă sfincterele.

Fibrele preganglionare parasimpatice vagale și ale nervilor sacrali pelvici „sinapsează", de regulă, cu neuronii colinergici din plexurile submucos și mienteric.

Fibrele simpatice sunt fibre postganglionare, din care unele „sinapsează" cu neuronii colinergici postganglionari parasimpatici, inhibând secreția acetilcolinei. Alte fibre postganglionare simpatice „sinapsează" cu mușchii netezi din tunica musculară a vaselor sanguine determinând vasoconstricție, sau cu mușchii netezi ai intestinului.

Reflexele gastrointestinale. Localizarea anatomică a SN enteric și conexiunile sale cu sistemele parasimpatice și simpatice stau la baza a 3 tipuri de reflexe gastrointestinale care controlează activitatea gastrointestinală. Aceste reflexe sunt:

1. *Reflexele care se închid lanivelul SN enteric (reflexele locale).* Acestea sunt reflexe care controlează secreția gastrointestinală, mișcările peristaltice și de amestecare a alimentelor, efectele inhibitorii locale etc.

2. *Reflexele declanșate la nivelul intestinului, dar care se închid la nivelul ganglionilor simpatici prevertebrali,* de unde pleacă calea eferentă spre intestin. Prin interbmediul acestor reflexe se pot transmite semnalele pe distanțe mari ale tractusului gastrointestinal. De exemplu, semnalele gastrice care declanșează evacuarea colonului *(reflexul gastrocolic),* sau semnalele care pleacă din colon sau intestinul subțire, ce determină inhibarea motilității și secreției gastrice *(reflexele enterogastrice).*

3. *Reflexele declanșate de semnalele gastrice sau intestinale care au centru reflex în măduva spinării sau în trunchiul cerebral.* În categoria acestor reflexe intră reflexele care au ca punct de plecare stomacul și duodenul, prin care se reglează activitatea motorie și secretorie a stomacului; reflexele algice, care produc o inhibiție generală a tractusului gastrointestinal și reflexele defecației, prin care se declanșează contracțiile puternice ale colonului, rectului și mușchilor abdominali, necesare actului defecației.

21.1.2. CONTROLUL HORMONAL AL ACTIVITĂȚII GASTROINTESTINALE

În subcapitolele ulterioare vom indica intervenția unor hormoni gastrointestinali în controlul activităților tubului digestiv. În cele ce urmează prezentăm unele date generale referitoare la unii hormoni ai tubului digestiv.

21.1.2.1. HORMONII GASTROINTESTINALI

În peretele tubului digestiv, începând de la esofag și până la colon, au fost identificate circa 40 peptide cu rol de hormoni sau „candidați de hormoni" digestivi. Pe baza asemănării structurale și, într-o oarecare măsură, a celei funcționale, mulți hormoni pot fi clasificați în două familii: *1) familia gastrinei,* unde intră *gastrina* și *colecistochinina (CCK)* și *2) familia secretinei,* unde, alături de *secretină,* intră *glucagonul, gli-*

centina (GLI), peptidul intestinal vasoactiv *(VIP)* și peptidul gastroinhibitor *(GIP).*

Cel puțin o parte din aceste peptide au fost găsite în corpul celular și prelungirile neuronilor din SNC, fiind, probabil, implicate în comportamentul alimentar și în funcționalitatea tractusului digestiv.

Gastrina (G). Este secretată de *celulele G* prezente în mare număr în porțiunea medie a glandelor pilorice și antrale, mai puțin abundente în duodenul proximal și rare în mucoasa jejunală. Membrana plasmatică apicală a celulelor G este prevăzută cu microvilozități, la nivelul cărora se găsesc receptorii responsabili de stimularea și inhibarea secreției G.

În prezent, sunt bine caracterizate *3 forme de gastrină,* care diferă între ele în privința lungimii lanțului de aminoacizi: G_{34}, G_{17} și G_{14}. Toate au aceeași configurație la capătul C-terminal. G17 reprezintă forma principală care stimulează secreția acidă gastrică.

Inactivarea gastrinelor se realizează la nivelul rinichilor și a intestinului subțire.

În doze farmacologice, gastrina determină o varietate de efecte, dar *rolul fiziologic* de bază al gastrinei constă în stimularea secreției HCl și a pepsinogenului, creșterea mucoasei gastrice și intensificarea motilității gastrice, concomitent cu contracția sfincterului cardiac. Datorită asemănării structurale cu CCK, gastrina activează secreția pancreatică și motilitatea colecistului.

Controlul secreției de G se realizează pe cale nervoasă și umorală. Nervul vag, prin intermediul peptidului eliberator al gastrinei *(GRP),* care funcționează ca neurotransmițător, stimulează secreția G. De asemenea, produșii de digestie proteică, în special unii aminoacizi, acționează direct asupra celulelor G, stimulând secreția.

Aciditatea gastrică inhibă secreția G. În felul acesta se realizează un mecanism feedback negativ de autoreglare a secreției G.

Colecistochinin-pancreozimina (CCK-PZ). Inițial, s-a considerat că hormonul *colecistochinină,* secretată sub acțiunea lipidelor din chimul intestinal, determină contracția colecistului (veziculei biliare), iar hormonul *pancreozimină* intensifică secreția pancreasului, bogată în enzime (secreție ecbolică). În prezent s-a constatat că aceste efecte sunt determinate de același hormon secretat de mucoasa porțiunii superioare a intestinului, denumit *hormonul colecistochinin-pancreozimină* sau simplu *CCK.* CCK se găsește și în terminațiile nervoase din ileonul distal și colon. CCK se mai găsește în creier și diferiți nervi.

Există câteva forme de CCK care diferă în lungimea lanțului peptidic: CCK_{58}, CCK_{39}, CCK_{33}, CCG_{12}, CCK_8. Toate aceste forme prezintă aceeași secvență a ultimilor 5 aminoacizi la capătul C-terminal, ca și la gastrină. CCK secretată de duoden și jejun este îndeosebi sub forma CCK_8 și CCK_{12}, iar la unele specii se găsește și CCK_{58}. Nervii enterici conțin CCK_4.

Rolul CCK. Alături de efectul stimulator al secreției pancreatice bogate în enzime *(secreția ecbolică)* și a contracției colecistului, CCK *intensifică efectul secretinei.* De asemenea, inhibă golirea stomacului, făcând parte, alături de secretină și peptidul gastroinhibitor (GIP), din grupul de hormoni intestinali denumiți, inițial, *enterogastron.* CCK *intensifică secreția enterochinazei* și amplifică *motilitatea intestinului și a colonului.* Gastrina și CCK stimulează secreția glucagonului și, deoarece secreția ambilor hormoni este intensificată după consumul protei-

nelor, ei ar putea constitui *„factorul intestinal"* care *stimulează secreția glucagonului.*

Reglarea secreției. Secreția CCK este stimulată de produșii digestiei proteice, îndeosebi peptidele și aminoacizii și de prezența acizilor grași cu un lanț mai lung de 10 atomi de carbon.

Deoarece bila și sucul pancreatic care se varsă în duoden sub acțiunea CCK grăbesc digestia lipidelor și a proteinelor, iar produșii de digestie rezultați intensifică secreția CCK, se creează un mecanism feedback pozitiv de reglare a secreției CCK. Acțiunea acestui mecanism încetează o dată ce produșii de digestie înaintează spre porțiunile terminale ale tractusului gastrointestinal.

CCK a fost găsită și în creier și LCR. Se consideră că eliberarea CCK în sânge, în timpul digestiei, ar reprezenta cel mai important *semnal de saţietate.* Administrarea intracerebrală a CCK inhibă ingestia de alimente; la șoarecii obezi, conținutul CCK central este mai redus decât la normali.

Acțiunea CCK asupra pancreasului exocrin este realizată prin *activarea fosfolipazei C,* care mărește concentrația intracelulară de IP_3 și DAG.

Secretina (S). Este primul hormon identificat de B a y l i s s și S t a r l i n g (1902). Este secretată de *celulele S* situate în profunzimea glandelor din mucoasa porțiunii superioare a intestinului subțire. A fost identificată și la nivelul SNC. A fost izolată o singură formă de *S* alcătuită din 27 aminoacizi.

Rol. Secretina intensifică secreția unui suc pancreatic apos și alcalin *(secreție hidrolatică).* De asemenea, intensifică efectul CCK asupra pancreasului. Făcând parte din grupul hormonilor enterogastron, secretina *diminuează secreția gastrică* și provoacă *contracția sfincterului piloric,* mărind timpul de evacuare a stomacului.

Reglarea secreției. Secreția *S* este stimulată de *produșii de digestie proteică și HCl,* care vin în contact cu mucoasa duodenală. Reglarea secreției *S* prin HCl reprezintă un exemplu de control prin mecanism feedback: HCl stimulează secreția *S* care, prin intensificarea secreției de bicarbonat de către pancreas, neutralizează aciditatea și stopează secreția *S; somatostatina* și *metencefalina inhibă secreția S.*

Peptitul gastroinhibitor (GIP). GIP este un polipeptid format din 43 aminoacizi. Se găsește în mucoasa duodenului și a jejunului. El inhibă secreția și motilitatea gastrică, de unde îi vine și numele (fig. 259); *stimulează secreția de insulină.* Efect insulinosecretor manifestă și gastrina, CCK, secretina și glucagonul, dar se pare că GIP reprezintă hormonul gastrointestinal care stimulează în doze fiziologice secreția insulinei.

Polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP). VIP se găsește în nervii întregului tub gastrointestinal și în sânge. *Stimulează secreția* intestinală de *electroliți* și *apă* și *inhibă secreția gastrică.* La nivelul glandelor salivare, potențează efectul acetilcolinei. Dilată vasele sanguine din circulația sistemică, fiind un puternic *agent hipotensiv.* Se găsește și în diverse regiuni cerebrale și nervi vegetativi, unde este prezentă și acetilcolina.

Motilina. Este un polipeptid format din 22 aminoacizi, extras din mucoasa duodenală. Se găsește și în mucoasa gastrică, submucoasa și

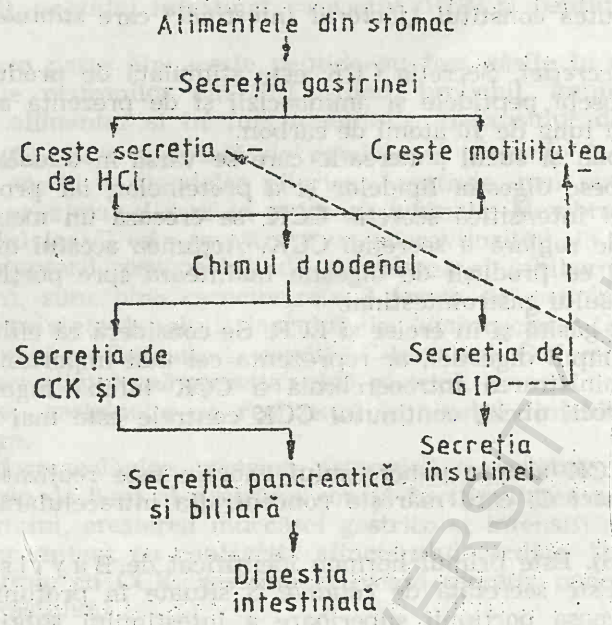


Fig. 259. Acțiunea integrată a gastrinei, secretinei, *CCK* și a *GIP* în facilitarea digestiei și utilizarea nutrimentelor absorbite. Linia întreruptă arată efect inhibitor (după Ganong).

stratul muscular al esofagului, stomacului, jejuno-ileonului, colonului și veziculei biliare. Neuronii cu motilină au fost evidențiați și la nivelul SNC; hipofiza și epifiza conțin, de asemenea, acest hormon.

În perioada digestivă concentrația motilinei scade, iar spre sfârșitul acestei perioade nivelul crește. Motilina stimulează activitatea gastrointestinală în faza interdigestivă, pregătind intestinul pentru prânzul care va urma. Din aceste considerente poate fi considerat ca „hormon interdigestiv".

Substanța P. Se află în celulele endocrine ale tractusului gastrointestinal. Ea amplifică motilitatea intestinului subțire.

Somatostatina. Descoperită inițial la nivelul hipotalamusului ca hormon ce inhibă secreția somatotropinei, este secretată în circulația sistemică de *celulele D* ale pancreasului și ale mucoasei tractusului gastrointestinal. Ca și la nivelul hipotalamusului, somatostatina din tractusul gastrointestinal există sub două forme: *somatostatina 28 și 14*, ambele forme fiind active. Ea *inhibă secreția gastrinei, VIP, GIP, secretinei* și *motilinei.* Asemănător altor hormoni gastrointestinali, somatostatina *este secretată* în cantitate mare *și exocrin* în lumenul gastric.

Secreția somatostatinei *este intensificată de HCl* din lumenul gastric. Acționând într-o manieră *„paracrină"*, somatostatina mediază efectul inhibitor al HCl asupra secreției gastrinei. De asemenea, somatostatina *inhibă secreția* exocrină a *pancreasului, secreția* gastrică de *HCl, contracția colecistului și absorbția glucozei, aminoacizilor* și a *lipidelor.*

Glucagonul. Este secretat de celulele A pancreatice și din mucoasa gastrică și duodenală. Glucagonul tractusului gastrointestinal contribuie la apariția hiperglicemiei observată la diabetici.

Intestinul secretă şi o substanţă cu reactivitate imunologică, „glucagon-like", numită **hormonul glicentina** *(GLI)*, care are o distribuţie diferită de a glucagonului tubului digestiv. GLI prezintă unele efecte asemănătoare cu ale glucagonului. La nivelul tubului digestiv, rolul GLI este necunoscut.

21.1.2.2. ALŢI HORMONI GASTROINTESTINALI

Pot fi consideraţi astfel şi *encefalinele, neurotensina, serotonina* şi *histamina*. După cum am arătat în paginile anterioare, serotonina, substanţa P, VIP, somatostatina, encefalinele, CCK şi neurotensina se găsesc în celulele glandulare şi în fibrele nervoase.

Encefalinele se pare că au un *rol inhibitor asupra motilităţii* şi *secreţiei intestinale* şi *pancreatice*.

Neurotensina, identificată şi în hipotalamus, zone extrahipotalamice şi în pancreas, *inhibă secreţia acidă şi motilitatea* gastrointestinală.

Dimorfina se găseşte şi în duoden. De asemenea, *TRH* şi *ACTH* se găsesc şi în tubul gastrointestinal, cu rol necunoscut.

Urogastrona s-a dovedit, ulterior, că este aceeaşi substanţă cu factorul epidermal de creştere. Previne apariţia ulcerului duodenal.

Polipeptidul pancreatic (PP) a fost tratat la pancreasul endocrin. PP produce *scăderea secreţiei sucului pancreatic* şi *reduce conţinutul de bilirubină şi creşte motilitatea intestinală*. În acest mod PP intervine ca un moderator în autoreglarea secreţiei pancreatico-biliare în condiţiile ingestiei de alimente, moderând debitul de suc pancreatic şi bilă ajunsă în duoden.

Eliberarea PP este rapidă şi puternică după ingestia de proteine. O serie de hormoni gastrointestinali (VIP, GIP, secretina şi bombezina) stimulează eliberarea PP.

Caeruleina, un decapeptid izolat din pielea broaştei *(Hyla caerulea)*, are în compoziţia sa aceiaşi 5 aminoacizi C-terminal şi 2 aminoacizi N-terminal ca şi gastrina. Ea prezintă toate proprietăţile gastrinei şi CCK de la mamifere.

Bombezina. Face parte dintr-un complex de peptide similare ca structură şi acţiuni, extrase din pielea diferitelor specii de batracieni, având ca acţiune principală stimularea secreţiei gastrinei.

Recent, în mucoasa gastrică şi duodenală a mamiferelor a fost izolat un peptid gastrineliberator, format din 27 aminoacizi, dintre care primii 9 sunt identici cu ai bombezinei.

La om, bombezina *stimulează secreţia gastrică* şi *secreţia de enzime pancreatice;* de asemenea, *contractă vezicula biliară* şi *diminuează motilitatea gastrică* şi *intestinală*. Activează secreţia de insulină, PP şi glucagon.

21.2. ACTIVITĂŢILE TUBULUI DIGESTIV

21.2.1. MOTILITATEA TUBULUI DIGESTIV

Tubul digestiv realizează activităţi motorii, secretorii, digestive şi de absorbţie.

21.2.1.1. MASTICAȚIA

Este un proces extrem de complex, care constă în fragmentarea mecanică a alimentelor solide și semisolide, concomitent cu îmbibarea lor cu salivă. Actul masticației constă, în esență, în mișcări ritmice de coborâre și ridicare a mandibulei, cărora li se supraadaugă mișcări de propulsie, retropulsie și de lateralitate, asociate cu mișcările buzelor, obrajilor și ale limbii care, acționând coordonat, dirijează bolul alimentar între dinți.

La procesul masticației contribuie toți dinții: incisivii cu rol de tăiere, caninii la sfâșierea alimentelor, iar premolarii și molarii la mărunțirea alimentelor.

Masticația este un act parțial voluntar și parțial reflex. Ea este inițiată prin deschiderea voluntară a gurii, prin semnalele nervoase care pleacă din zona motorie corticală. Coborârea mandibulei determină întinderea fusurilor neuromusculare, care *declanșează reflexul miotatic.* Semnalele proprioceptive ajung, în final, prin intermediul nervului V, la *centrul bulbo-pontin al masticației,* de unde pornesc comenzi motorii prin nervii VII la buze și obraji, prin nervii XII la musculatura limbii și prin nervii V la mușchii ridicători ai mandibulei, declanșând contracția lor și apropierea arcadelor dentare.

Bolul alimentar, comprimat între arcadele dentare, stimulează *presoreceptorii* situați în paradonțiu, pulpa dentară, gingie, mucoasa palatului dur, suprafața dorsală a limbii etc. și *proprioceptorii musculotendinoși Golgi.* Aceste semnale sunt transmise, prin fibrele senzitive ale nervului V, în centrul masticației, de unde pornesc semnale inhibitoare pentru mușchii ridicători ai mandibulei și semnale activatoare pentru mușchii coborâtori și ciclul reîncepe.

Deci, centrul bulbo-pontic al masticației, pe baza informațiilor primite de la nivelul gurii, activează sau inhibă diverși nuclei motori implicați în masticație. Centrul masticator bulbo-pontin, în afara influențelor periferice (bucale), este coordonat și de stimulii proveniți de la centrii nervoși superiori (zonele corticale din apropierea segmentelor centrale ale analizatorilor gustativi și olfactivi, amigdalei, hipotalamusului, formațiunea reticulată), care corelează masticația cu celelalte manifestări digestive.

21.2.1.2. DEGLUTIȚIA

Este un proces constituit dintr-un lanț de reflexe prin care conținutul bucal străbate faringele și esofagul, ajungând în stomac. În funcție de situația topografică a bolului alimentar, se disting 3 *timpi* ai deglutiției: *bucal, faringian* și *esofagian,* dintre care numai primul poate fi declanșat și oprit voluntar; după ce bolul a trecut istmul buco-faringian, progresiunea sa până în stomac nu mai poate fi controlată voluntar.

Timpul bucal: deglutiția debutează cu plasarea alimentului masticat, „însalivat" și agregat sub formă de bol alimentar, pe fața posterioară a limbii, pentru a se termina cu trecerea acestuia prin istmul bucofa-

ringian, limitat de pilierii anteriori (mușchii palatogloși). Bolul alimentar, situat în spațiul cuprins dintre dosul limbii și bolta palatină, este împins posterior prin acțiunea de piston realizată de ridicarea vârfului limbii pe arcada dentară superioară. Întreaga parte anterioară a limbii se ridică și se lipește pe bolta palatină, propulsând bolul spre faringe printr-o mișcare bruscă, în sus și îndărăt. Durata timpului bucal este, în general, scurtă, de circa 0,3 s și se asociază cu oprirea concomitentă a masticației și respirației (fig. 260).

Timpul faringian al deglutiției, declanșat de stimularea zonei receptoare de la nivelul istmului buco-faringian, se caracterizează prin: *1)* contracția susținută a mușchilor care păstrează baza limbii ridicată, împiedicând reîntoarcerea bolului alimentar în cavitatea bucală; *2)* ridicarea vălului palatin, ceea ce determină închiderea reflexă a choanelor, evitând refluarea alimentelor în cavitatea nazală; *3)* conrtacția mușchilor suprahioidieni, ridicători ai faringelui și laringelui, aduc deschiderea laringelui la adăpostul epiglotei și al rădăcinii limbii. Epiglota nu este indispensabilă pentru protecția laringelui, pentru că atunci când este distrusă alimentele nu pătrund în căile respiratorii, ridicarea laringelui fiind factorul principal de siguranță. O dată cu ridicarea laringelui corzile vocale se apropie; *4) sfincterul muscular esofagian superior* (primii 3 cm ai esofagului superior) care, prin contracția sa tonică, menține partea superioară a esofagului închisă, evitând pătrunderea aerului în esofag în timpul inspirației, se relaxează, permițând pătrunderea bolului alimentar din faringe în partea superioară a esofagului; *5)* o dată cu ridicarea laringelui și relaxarea sfincterului esofagian superior se contractă mușchiul constrictor superior al faringelui, care

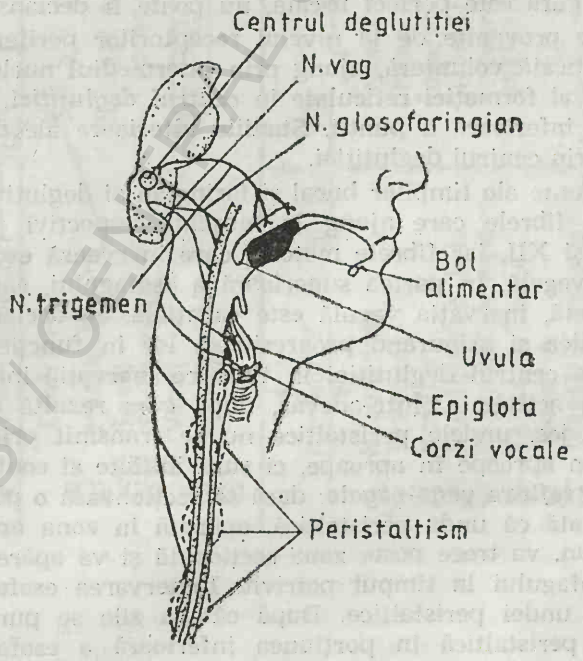


Fig. 260. Mecanismul deglutiției.

generează o undă peristaltică rapidă ce se deplasează în jos de-a lungul mușchilor faringieni, trecând în musculatura esofagului.

Deci, în timpul faringian al deglutiției, choanele nazale și traheea sunt închise, esofagul se deschide, iar unda peristaltică, apărută în zona faringelui, forțează bolul în partea superioară a esofagului.

Timpul esofagian al deglutiției asigură deplasarea bolului prin 2 tipuri de unde peristaltice: *primare și secundare*. Undele primare reprezintă continuarea undelor plecate din faringe, care ajung în stomac în 8—10 s. Dacă în acest interval scurt al undei primare alimentele ingerate nu trec în stomac, distensia musculaturii netede de la nivelul celor 2/3 inferioare ale esofagului excită plexul nervos intramural, care constituie factorul de declanșare a undelor peristaltice secundare.

Ultimii 2—5 cm ai esofagului deasupra implantării în stomac, deși anatomic nu prezintă caracterul unui sfincter, se contractă tonic și închid esofagul. Zona respectivă reprezintă *sfincterul esofagian inferior* (cardia). Contracția lui evită refluxul conținutului gastric în esofag și protejează mucoasa esofagului. Deschiderea sfincterului cardia este mediată de neuroni, care secretă VIP. Dozele mari de gastrină intensifică tonusul sfincterului cardia.

Controlul nervos al deglutiției. La om, reflexul deglutiției este declanșat de stimulii proveniți de la nivelul receptorilor (mecano-, termo-, și chemoreceptori) din partea posterioară a limbii (nervul IX) și din zona reflexogenă, constituită din stâlpii anteriori și posteriori și peretele posterior esofagian (nervul V, ramura faringiană a nervului IX și nervul X cu ramurile indicate în fig. 261). Deglutiția poate fi declanșată și voluntar, cu condiția să existe în cavitatea bucală o substanță de înghițit. Dacă gura este perfect uscată, nu poate fi declanșat reflexul.

Semnalele provenite de la nivelul receptorilor periferici, precum și comanda corticală voluntară, ajung prin intermediul nucleului tractusului solitar și al formației reticulate în *centrul deglutiției*, situat în bulb și porțiunea inferioară a punții. Stadiile ulterioare ale deglutiției sunt coordonate prin centrul deglutiției.

Căile eferente ale timpilor bucal și faringian ai deglutiției sunt reprezentate prin fibrele care ajung la mușchii respectivi prin nervii V, VII, IX, XI și XII, iar fibrele motorii, care inervează esofagul, sunt de proveniență vagală. În partea superioară a esofagului, căptușit cu musculatură striată, inervația vagală este esențială, ea declanșând contracțiile peristaltice și asigurând progresiunea lor în funcție de semnalele primite de la centrul deglutiției în timp ce inervația intrinsecă modulează această activitate. Într-adevăr, după cum rezultă din experiența relatată mai jos, undele peristaltice nu se transmit prin musculatura esofagului din aproape în aproape, ci sunt inițiate și controlate aproape integral prin *reflexe vago-vagale:* dacă se secționează o porțiune de esofag, se constată că unda peristaltică, apărută în zona orală a segmentului esofagian, va trece peste zona secționată și va apărea în porțiunea distală a esofagului la timpul potrivit. Denervarea esofagului suprimă transmiterea undei peristaltice. După câteva zile se pune în evidență o activitate peristaltică în porțiunea inferioară a esofagului, inițiată și coordonată de plexurile nervoase.

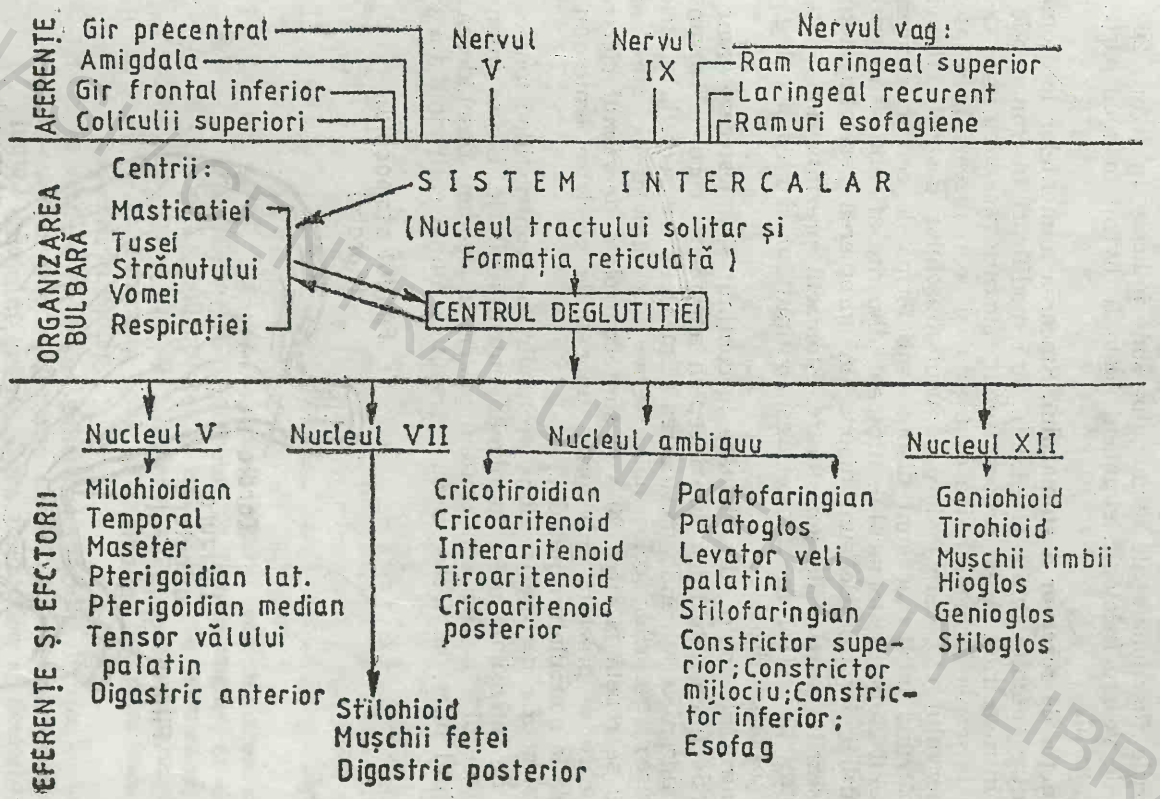


Fig. 261. Controlul nervos al efectorilor implicați în deglutiție

Stomacul îndeplinește trei funcții motorii: *1)* depozitarea unei cantități de alimente; *2)* amestecarea lor cu sucurile digestive până se formează o „mixtură" semilichidă numită *chim* și *3)* descărcarea chimului în duoden într-un ritm optim digestiei și absorbției intestinale.

Părțile funcționale ale stomacului sunt indicate în figura 262. Din punct de vedere fiziologic, stomacul poate fi divizat în două părți: *corpul* și *antrul*.

Funcția de rezervor a stomacului. Stocarea alimentelor în stomac se face între anumite limite (1—1,5 l), fără modificări însemnate ale presiunii intragastrice. Acest proces, numit *relaxare receptivă*, este declanșat de mișcarea faringelui și a esofagului și se realizează prin intermediul nervului vag, care reduce tonusul mușchilor gastrici. Alimentele care pătrund în stomac sunt dispuse sub formă de cercuri concentrice la nivelul corpului stomacului, ultimele alimente aflându-se în apropierea cardiei, iar primele sunt dispuse în apropierea peretelui stomacal.

Mișcările gastrice de amestecare. Stomacul prezintă două categorii de contracții cu rol în amestecarea conținutului său cu sucul gastric: tonice și peristaltice.

Contracțiile tonice, de adaptare la conținut și amestecare, sunt contracții de intensitate mică. Ele încep în apropierea cardiei și avansează spre pilor, determinând amestecarea alimentelor cu secreția gastrică și deplasarea straturilor cele mai externe ale alimentelor spre antrul pilloric: se repetă la circa 20 s și sunt *controlate de ritmul electric de bază*, care se prezintă sub forma unor unde electrice lente (au fost descrise la musculatura netedă).

Contracțiile peristaltice sunt prelungiri ale contracțiilor tonice, care devin de intensitate mare la nivelul antrului pilloric. Ele se intensifică în momentul evacuării conținutului gastric în duoden. Deschiderea pilorică fiind mică, la fiecare undă peristaltică numai câțiva ml din conți-

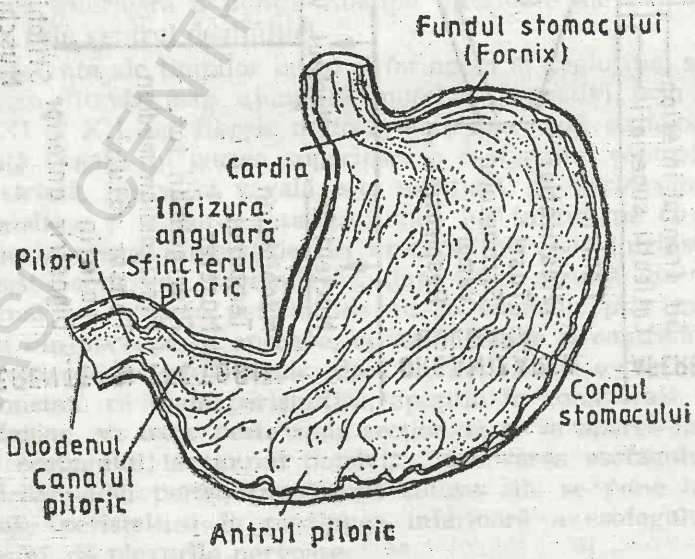


Fig. 262. Părțile funcționale ale stomacului.

nutul antrului piloric sunt expulzați în duoden, iar cea mai mare parte este aruncată înapoi spre corpul stomacului. Această *mișcare de retropulsie* contribuie într-o mare măsură la amestecarea conținutului gastric.

Există și **contracții de foame,** care apar la un stomac golit de mai mult timp (12—24 de ore de la ultima alimentație). Aceste contracții coincid, de regulă, cu apariția senzației de foame, dar nu sunt implicate în controlul ingestiei de alimente. Dacă contracțiile de foame devin foarte puternice ele se pot tetaniza timp de 2—3 minute, după care urmează contracții liniștite timp de 10—15 minute, urmate de reapariția contracțiilor tetanice. Deseori, contracțiile de foame determină senzații dureroase.

Evacuarea stomacului. Procesul este realizat de undele peristaltice care străbat stomacul spre duoden, având de învins rezistența sfincterului piloric.

Cât timp stomacul este gol pilorul este întredeschis și lasă să treacă secreția gastrică și saliva înghițită. Gradientul de presiune, realizat în această situație, este de 3—5 cm apă. Contracțiile peristaltice intermitente, care determină o presiune mai mare de 50—70 cm H_2O în regiunea antrului piloric, sunt capabile să efectueze evacuarea chimului. Deci, procesul de evacuare este determinat, în principal, de gradientul de presiune dintre antrul piloric și duoden.

Controlul motilității gastrice. Mișcările stomacului sunt *reglate pe căi nervoase și umorale,* ca urmare a *semnalelor* care pleacă atât de la nivelul stomacului, cât și a duodenului. Semnalele gastrice sunt de natură nervoasă și umorală, prin hormonul *gastrină.*

Stomacul posedă *chemo-* și *mecanoreceptori.* Stimularea acestor receptori din mucoasă și musculoasă declanșează atât *reflexe locale intramurale,* cât și *reflexe extrinsece,* prin intermediul căilor vagale și simpatice. Distensia stomacului de către alimente stimulează mecanoreceptorii, iar semnalele nervoase, urmând căile vagale, ajung la *centrul gastromotor bulbar,* de unde, pe calea eferentă vagală, inhibă tonusul zonei gastrice proximale (de depozit), prin care se mărește capacitatea de depozitare și intensifică activitatea peristaltică a zonei distale („pompa pilorică"), concomitent cu inhibarea sfincterului piloric. Stimularea vagală accelerează ritmul electric de bază, crește tonusul, frecvența și amplitudinea contracțiilor gastrice. Stimularea *nervilor splanhnici* inhibă peristaltismul și crește tonusul sfincterului piloric.

Gastrina, eliberată din zona antrului piloric, sub acțiunea peptidului eliberator de gastrină (GRP) secretat de fibrele vagale, și sub acțiunea produșilor de digestie proteică, intensifică, de asemenea, activitatea pompei pilorice și inhibă sfincterul piloric, contribuind la evacuarea stomacului și contractă ușor sfincterul cardia prin care împiedică refluxul chimului în esofag.

Factorii duodenali care inhibă golirea stomacului. În timpul evacuării stomacului, *receptorii duodenali* sunt excitați de componentele fizice și/sau chimice ale chimului gastric ajuns în duoden și declanșează reflexe mediate parțial prin *nervii extrinseci simpatici,* având *centrul reflex în ganglionii prevertebrali,* de unde pleacă fibre eferente simpatice gastroinhibitorii, iar alte semnale pleacă prin *nervii vagi* la *centrul bulbar* și de aici la stomac. Unele semnale sunt transmise din duoden direct în stomac, prin *sistemul nervos enteric.* Prin aceste *reflexe ente-*

rogastrice, care inhibă peristaltismul antral și evacuarea gastrică, se evită supraîncărcarea duodenului cu chim gastric.

Reflexul enterogastric este foarte sensibil la *prezența substanțelor iritante și a acidității crescute* a chimului ajuns în duoden. Blocând evacuarea gastrică, reflexele entero-gastrice permit neutralizarea acidității chimului prin secrețiile pancreatice.

Aceste reflexe sunt declanșate și *de produșii de digestie proteică*; diminuând rata de golire a stomacului, se mărește timpul necesar digestiei proteinelor în segmentele superioare ale intestinului.

În sfârșit, *soluțiile hipo- sau hipertonice* (îndeosebi hipertonice) declanșează reflexul inhibitor entero-gastric, care va evita absorbția prea rapidă a lichidelor neizotonice evitând, în felul acesta, modificările rapide ale echilibrului electrolitic.

Inhibarea motilității gastrice *pe cale umorală* se realizează prin intermediul unui complex hormonal *(CCK, secretina, GIP)*, cunoscut în trecut sub numele de *enterogastron*. Eliberarea acestor hormoni este intensificată de prezența, îndeosebi, a lipidelor (CCK, GIP), dar și a glucidelor (GIP) și a HCl (secretina). În felul acesta se poate explica creșterea lentă a alcoolemiei la subiecții care au consumat alcool nu pe stomacul gol ci plin îndeosebi cu lipide: absorbția alcoolului prin stomac se face mult mai lent.

Alte reflexe inhibitoare gastrice sunt: *reflexul ileo-gastric* (evacuarea gastrică încetinită în condițiile unui ileon umplut), *reflexul ano-gastric* (evacuarea gastrică încetinită datorită destinderii mecanice a anusului), precum și *reflexe cu punct de plecare în nociceptorii viscero-somatici*.

21.2.1.4. MOTILITATEA INTESTINULUI SUBȚIRE

La 8—9 ore de la ingerare toate resturile alimentare ajung în cecum, mișcările intestinului asigurând contactul intim al alimentelor cu sucurile intestinale și progresiunea lor de-a lungul tractusului digestiv.

Intestinul subțire prezintă mișcări: *segmentare, pendulare, tonice* și *peristaltice*.

Mișcările segmentare. Se prezintă sub forma unor contracții inelare ale mușchilor circulari, apărute simultan în diverse porțiuni ale intestinului, pe care îl împart în segmente egale sau inegale. Contracțiile ulterioare, care apar cu o frecvență de 8—12/minut, se instalează în segmentele intestinale care au fost relaxate (fig. 263). Aceste contracții

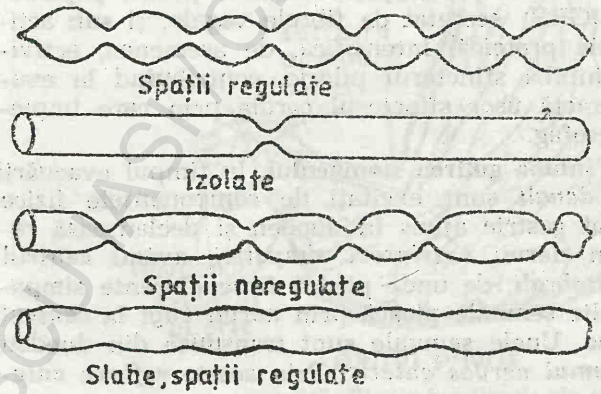


Fig. 263. Mișcările segmentare.

sunt declanşate de *ritmul electric de bază* şi amplificate de sistemul nervos enteric, în special de *plexul mienteric.*

Mişcările pendulare. Sunt considerate ca fiind efectul contracţiilor izolate ale fibrelor longitudinale, care asigură alunecarea anselor una peste alta, intervenind şi în amestecarea conţinutului.

Mişcările tonice. Sunt mişcări prin care muşchiul îşi modifică lungimea fără a-şi modifica tensiunea. Aceste mişcări sunt prezente în toate zonele tubului digestiv prevăzute cu musculatură netedă.

Aceste 3 tipuri de mişcări descrise intră în *categoria mişcărilor de amestecare,* cu toate că ele asigură, într-o oarecare măsură, şi propulsia conţinutului intestinal.

Mişcările peristaltice (fig. 264). Propulsia conţinutului intestinal este asigurată îndeosebi prin ele. Undele peristaltice se transmit într-o singură direcţie, aboral, dinspre stomac spre porţiunile terminale ale intestinului subţire, fapt demonstrat prin secţionarea unei anse intestinale şi suturarea ei în poziţie inversă. În acest caz, unda peristaltică a ansei întoarse se transmite în sens ascendent. Direcţia de propagare a undei peristaltice se pare că este determinată de *„polarizarea" plexului mienteric în direcţie anală,* în sensul că regiunea proximală a intestinului ar fi locul de generare a impulsurilor peristaltice cu o frecvenţă mai mare (12 contracţii/minut în zona duodenului), decât zona distală (6—7 contracţii/minut în zona ileonului), zona proximală funcţionând în maniera unui *pacemaker,* asemănător nodulului sino-atrial cardiac. Excitantul natural al peristaltismului este reprezentat de distensia intestinului de conţinutul său. În duoden apar şi mişcări antiperistaltice.

Activitatea peristaltică a intestinului subţire este mult intensificată de pătrunderea alimentelor în stomac, care declanşează *reflexul gastro-enteric* realizat *prin* intermediul *plexului mienteric.* Iritarea intensă a mucoasei intestinale poate determina mişcări peristaltice rapide şi foarte puternice, denumite *rafale peristaltice* (engl. = peristaltic rush), care împing rapid conţinutul intestinului subţire în intestinul gros, prin care se înlătură iritarea sau distensia prea mare a intestinului subţire. Acest tip de mişcări peristaltice sunt iniţiate, cu precădere, de sistemul nervos extrinsec *prin* intermediul *nervului vag.*

Motillitatea intestinului subţire este controlată şi pe cale umorală, prin hormonii gastroenterici. *Serotonina, histamina, substanţa P, moti-*

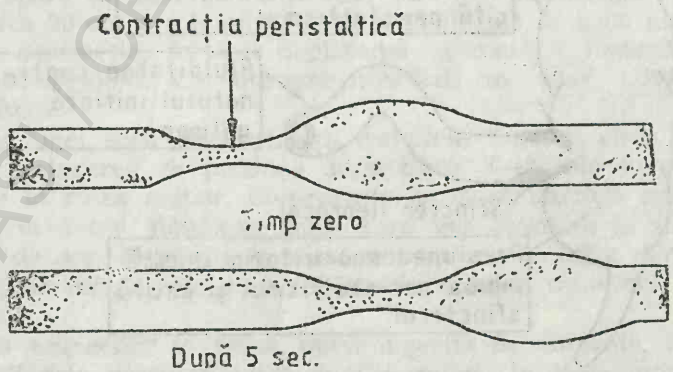


Fig. 264. Mişcările peristaltice.

lina, CCK etc. stimulează motilitatea, iar *encefalinele, secretina* și *neurotensina* inhibă motilitatea intestinală. *Unele fibre ale plexului mienteric au efect inhibitor* asupra motilității. Aceste fibre *secretă VIP* sau alte peptide.

Mișcările vilozităților intestinale. În cursul digestiei vilozitățile intestinale se află într-o permanentă *mișcare, determinată de* contracția *musculaturii mucoasei.* Cutarea mucoasei *mărește suprafața de absorbție* a intestinului. Prin contracția vilozităților *se favorizează circulația limfei* din chiliferul central în sistemul circulator limfatic. De asemenea, *se produce o agitație a fluidelor din jurul platoului striat,* ceea ce determină expunerea unor noi zone de lichid, bogate în nutrimente, în contact cu mucoasa intestinală. Prin toate aceste mișcări se favorizează absorbția substanțelor absorbite la nivelul mucoasei intestinale.

Musculatura mucoasei este stimulată prin *reflexe nervoase locale,* care se închid la nivelul plexului submucos și prin *nervii simpatici,* care stimulează aceste mișcări.

Evacuarea ileonului. Funcția principală a valvei ileo-cecale constă în prevenirea regurgitării conținutului fecal din colon în intestinul subțire. După cum rezultă din figura 265, buzele valvei ileo-cecale, care pătrund în cecum, sunt perfect adaptate acestei funcții. Traiectul ultimilor centimetri ai porțiunii terminale a ileonului este îngroșat, constituind *sfincterul ileo-cecal.* În mod normal el este ușor contractat, evitând pătrunderea conținutului ileonului în cecum. În momentul apariției *reflexului gastroileal,* care se declanșează după pătrunderea alimentelor în stomac, se intensifică peristaltismul în ileon, care determină pătrunderea a circa 4 ml chil intestinal în cecum la fiecare undă peristaltică. *Gastrina* gastrică are, de asemenea, un *efect relaxant* asupra sfincterului ileo-cecal.

Gradul de contracție al sfincterului ileo-cecal este controlat, cu precădere, prin reflexele inițiate în cecum. Distensia cecumului sau iritarea

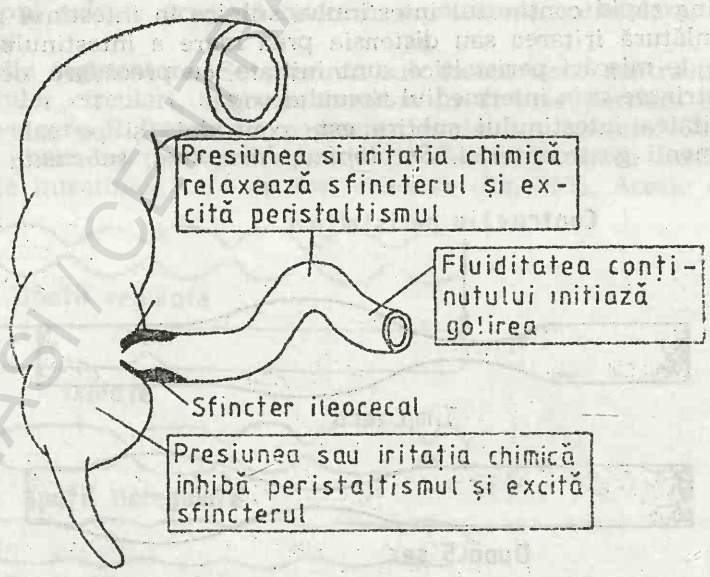


Fig. 265. Golirea la nivelul valvei ileocecale (după Guyton).

lui, ca în cazul unei apendicite, declanșează *constricția sfincterului* și întârzierea evacuării conținutului intestinal în cecum. Același efect se obține și în cazul *reflexelor viscero-simpatice*, inițiate de iritarea altor zone ale tubului digestiv, rinichilor sau a peritoneului. Rleflexele sunt *mediate de plexul mienteric* și de *nervii extrinseci simpatici*, având centrul reflex în ganglionii paravertebrali.

21.2.1.5. MOTILITATEA COLONULUI

Funcțiile de bază ale colonului constau în: *1)* absorbția apei și a electroliților și *2)* conservarea materiilor fecale până la expulzarea lor.

Jumătatea proximală a colonului este legată, îndeosebi, de procesul de absorbție, iar jumătatea distală este răspunzătoare de conservarea materiilor fecale. Deoarece aceste funcții nu necesită mișcări intense de lungă durată, colonul se contractă, în general, lent. Mișcările pot fi divizate în două categorii: *1)* de *amestecare* și *2)* de *propulsie*.

Mișcările de amestecare. Se aseamănă cu mișcările segmentare ale intestinului subțire. În felul acesta materiile fecale sunt expuse treptat în contact cu mucoasa intestinului gros, în vederea absorbției apei și a electroliților, încât din totalul de circa 1 500 ml apă din chilul pătruns în cecum se elimină prin fecale doar 80—150 ml.

Mișcările de amestecare, în special din cecum și colonul ascendent, contribuie, într-o oarecare măsură, și la propulsia materiilor fecale în direcția anusului.

Mișcările de propulsie. Mișcările peristaltice tipice, observate la nivelul intestinului subțire, se produc rar de-a lungul colonului. Propulsia se realizează prin: *1) mișcările segmentare*, descrise anterior, și *2) mișcările în masă*.

Cu ajutorul, în special, al mișcărilor segmentare, propulsia materiilor din cecum în colonul transvers necesită circa 8—15 ore. Deplasarea materilor fecale, devenite semisolide, din colonul transvers în colonul sigmoid se realizează, cu precădere, prin contracțiile în masă. Aceste mișcări apar, de regulă, în decursul primei ore de la micul dejun și durează circa 15 minute. Mișcările în masă reprezintă o formă a mișcărilor peristaltice: în zona colonului dilatat, de regulă, a colonului transvers, apare un inel de contracție, care se răspândește rapid pe o zonă de circa 20 cm a colonului, în direcția distală de zona unde a apărut inițial contracția, forțând deplasarea în masă a materiilor fecale spre colonul sigmoid. Cât durează mișcările în masă, mișcările segmentare dispar.

Inițierea unei serii de contracții complete durează circa 30 de secunde, iar relaxarea se produce după circa 2—3 minute, după care contracțiile în masă reapar. Contracțiile în masă durează circa 10 minute până la o oră jumătate, după care vor reapărea la un interval de 12—24 de ore. Mișcările în masă pot apărea în orice parte a colonului, dar, de regulă, ele sunt inițiate în colonul transvers și colonul descendent.

Apariția mișcărilor în masă, după ingestia de alimente, este facilitată de *reflexele gastrocolice și duodenocolice*. În lipsa inervației extrinseci intensitatea actelor reflexe este slabă, ceea ce sugerează că

reflexele de intensitate slabă sunt mediate de plexurile intrinseci, în special cel *mienteric,* iar *reflexele puternice* se realizează *cu* participarea *sistemului vegetativ extrinsec.* Mișcările în masă pot fi inițiate prin stimularea intensă a parasimpaticului *(n. vag* pentru colonul drept și 1/2 colonului transvers și *nervul pelvic* pentru restul colonului). De asemenea, aceste reflexe pot fi inițiate *prin supradistensia colonului.*

Factorii umorali care stimulează motilitatea colonului sunt reprezentați de *gastrină, serotonină, CCK.*

Participări dovedite, dar încă incomplet clarificate, au *enteroglucagonul, motilina, endorfinele* și *GIP.*

O atenție aparte trebuie acordată conținutului în *fibre vegetale* al rației alimentare. Prezența lor zilnică în alimentație este deosebit de avantajoasă pentru organism, deoarece stimulează și reglează motilitatea intestinală și contribuie la fixarea și eliminarea substanțelor toxice cancerigene etc.

21.2.1.6. DEFECAȚIA

Este un act motor care constă în eliminarea la exterior a materiilor fecale. Acest act este coordonat de centrii medulari și controlat cortical. Cea mai mare parte din timp rectul este aproape gol, din cauza unui sfincter funcțional slab situat la joncțiunea sigmoido-rectală. Reflexul defecției este declanșat, în condiții fiziologice, atunci când mișcările în masă împing sub presiune în rect conținutul colonului sigmoid. O dată atins pragul critic al distensiei peretelui rectal sunt inițiate semnale, care se transmit prin plexul mienteric ce inițiază unde peristaltice în colonul descendent, sigmoid și rect, forțând materiile fecale spre anus. O dată cu apropierea undei peristaltice spre anus sfincterul anal intern se relaxează, iar dacă sfincterul extern se relaxează și el are loc defecația. Acest efect global se numește *reflexul intrinsec al defecației.* De regulă, acest reflex este slab și pentru a fi eficient el trebuie întărit prin *reflexul parasimpatic al defecației.*

Semnalele nervoase sunt conduse prin nervii pelvici în centrii sacrali ai defecației ($S—S_4$) (fig. 266). Calea eferentă este reprezentată prin fibrele parasimpatice ale *nervului pelvic,* care intensifică peristaltismul intestinal și anorectal și relaxează sfincterul intern neted, ceea ce duce la evacuarea materiilor fecale din ampula rectală în exterior.

Circuitul simpatic deține, în condiții fiziologice, o funcționalitate redusă, fiind reprezentat de fibre aferente și eferente aparținând simpaticului lombar, ce „împrumută" *calea nervilor hipogastrici.* Centrul simpatic se află în măduva lombară, care asigură „contenția" materiilor fecale, prin diminuarea peristaltismului enterocolic și prin contracția sfincterului anal intern.

Controlul voluntar al defecației se realizează prin intervenția scoarței cerebrale. Aferențele, pornite de la receptorii anali, ajung la nivel medular prin nervii pelvici, hipogastrici și rușinoși, unde, pe de o parte, închid circuitele reflexe medulare, iar pe de altă parte, iau calea fasciculelor Goll și Bordach și spinotalamice, prin intermediul cărora ajung, în final, prin releu talamic, la nivelul scoarței cerebrale, generând senzația necesității defecației. Comenzile motorii corticale ajung la moto-

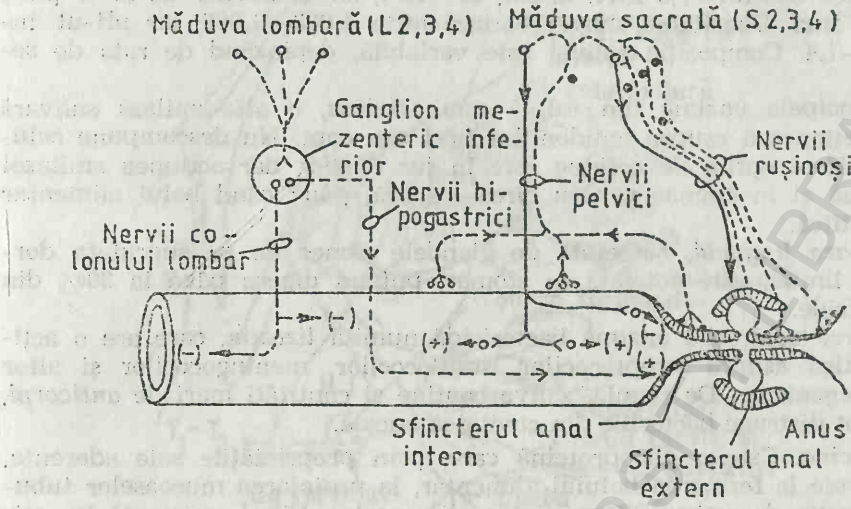


Fig. 266. Inervația sfincterului anal și a colonului distal la pisică (după B i s h o p).

neuronii medulari, probabil, prin intermediul căilor piramidale, de unde, *prin nervii rușinoși,* sunt transmise comenzi spre sfincterul anal extern striat. În stadiul de „contenție" centrii corticali mențin sfincterul extern într-o stare de contracție tonică. În momentul defecației, când împrejurările o permit, centrul cortical comandă relaxarea sfincterului extern, evacuarea materiilor fecale fiind determinată de activitatea peristaltismului din colonul descendent, sigmoid și rect, favorizată și de creșterea presiunii toraco-abdominale.

Defecația este, deci, un *act reflex spinal,* care poate fi inhibat voluntar prin menținerea sfincterului anal extern contractat sau poate fi facilitat voluntar prin relaxarea sfincterului și contracția musculaturii abdominale și a diafragmului.

La adulți, defecația, pe lângă activitatea reflex-necondiționată, conține și o importantă *componentă reflex-condiționată* (declanșarea defecației la o anumită oră, prin reflexul condiționat de timp sau în anumite condiții ambientale).

Frecvența defecațiilor este de 1—3/ori pe zi, dar există mulți subiecți normali care exercită acest act o dată la 2—3 zile.

Eliminarea totală a resturilor alimentare a unui prânz test se face în 5—7 zile, în primele 3 zile tranzitând prin tubul digestiv aproximativ 70% din cantitatea ingerată.

21.2.2. FUNCȚIA SECRETORIE A TUBULUI DIGESTIV

21.2.2.1. SECREȚIA SALIVARĂ

Saliva. Reprezintă produsul de secreție a celor 3 perechi de glande salivare *(parotide, submaxilare* și *sublinguale)* și a numeroaselor glande mici situate în mucoasa bucală. Secreția zilnică de salivă variază: la

om, circa 800 ml—1,5 litri; la cal, 40—45 l, iar la bovine de la 50 până la 200 litri. Densitatea salivei variază între 1,003—1,008, iar *p*H-ul între 6—7,4. Compoziția salivei este variabilă, depinzând de rata de secreție.

Principala enzimă din salivă este *ptialina*, o alfa-amilază salivară care acționează asupra amidonului fiert sau copt. Nu descompune celuloza. *p*H-ul optim de acțiune este în jur de 6,8, dar acțiunea amilazei continuă și în stomac pentru circa 1/2 oră, până când bolul alimentar se acidifică.

*Lipaza lingual*ă, secretată de glandele Ebner de pe suprafața dorsală a limbii, este activată în stomac, putând digera până la 30% din trigliceride.

Saliva conține o enzimă bactericidă numită *lizozim*, care are o acțiune litică asupra streptococilor, stafilococilor, meningococilor și altor microorganisme. De regulă, saliva conține și cantități mari de *anticorpi*, care pot distruge bacteriile din cavitatea bucală.

Mucina. Este o glicoproteină care, prin proprietățile sale aderente, contribuie la formarea bolului alimentar, la protejarea mucoaselor tubului digestiv de acțiunea mecanică a alimentelor. Fiind rezistentă la acțiunea digestivă a enzimelor gastrointestinale, având și proprietăți amfotere, mucina protejează epiteliul tubului digestiv.

Recent s-a pus în evidență și o enzimă proteolitică, numită *kalikreina*, implicată în formarea plasmokininelor vasodilatatoare (bradikinina).

Glandele salivare conțin *somatostatină*, *glucagon*, iar unele specii de animale conțin și *renină* și diferiți *factori de creștere*. Funcția acestor hormoni nu este cunoscută, dar glucagonul s-ar putea să intervină în hiperglicemia animalelor pancreatectomizate.

În afara rolurilor salivei indicate mai sus (digestive, proprietăți bactericide, de curățare a cavității bucale și a dinților, de protecție), saliva: *1)* facilitează masticația și deglutiția, lubrefiind mucoasa și alimentele; *2)* solubilizează substanțele alimentare, favorizând stimularea receptorilor gustativi; *3)* lubrefiază mucoasa bucală și linguală, favorizând vorbirea; *4)* reprezintă o cale de eliminare a unor substanțe toxice (Pb, Hg, I, Bi), virusuri (rabiei, poliomelitei) și uree.

Reglarea secreției salivare. Mecanismele de adaptare cantitativă și calitativă a secreției salivare *sunt exclusiv nervoase*, având la bază reflexele necondiționate și condiționate, dar unii hormoni pot afecta funcția glandelor salivare.

Reflexele necondiționate sunt declanșate de excitarea *receptorilor gustativi*, a *mecanoreceptorilor* și a *proprioceptorilor* din tendoanele și mușchii masticatori sau prin stimularea receptorilor de la extremitatea gastrică a esofagului.

C ă i l e a f e r e n t e. Semnalele provenite prin excitarea receptorilor, se transmit prin fibrele senzitive ale nervilor V, VII, IX și X în nucleul tractusului solitar, de unde pleacă impulsuri spre *nucleul salivator superior* situat în formațiunea reticulată pontină, în apropierea nucleului facialului, care reglează activitatea glandelor submaxilare și sublinguale și în *nucleul salivator inferior*, situat în formațiunea reticulată bulbară, în apropierea nucleului ambiguu, care reglează secreția parotidelor (fig. 267).

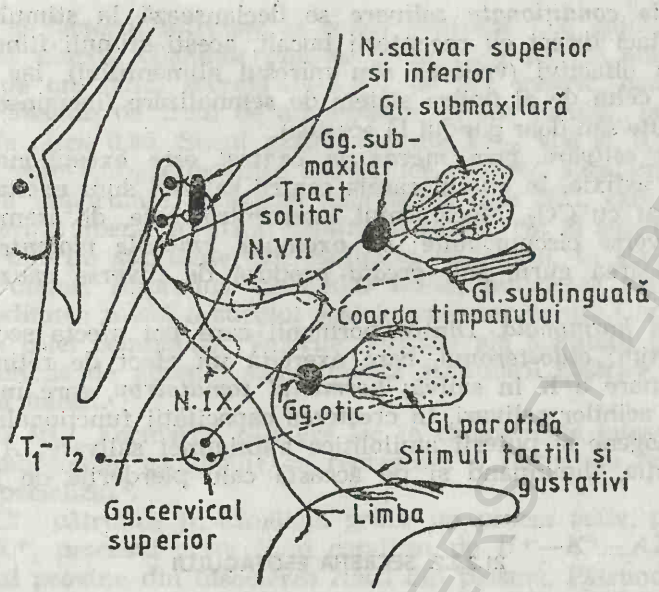


Fig. 267. Inervația glandelor salivare.

Centrii superiori din hipotalamus și scoarța cerebrală exercită influențe asupra salivației: *centrii hipotalamici* integrează salivația în cadrul unor reacții termoreglatorii, de agresivitate etc., iar *cei corticali* au, în special, rol în condiționarea secreției salivare.

Căile eferente parasimpatice sunt reprezentate de *nervul VII*, care „sinapsează" în *ganglionul submaxilar*, iar fibrele postganglionare se distribuie glandelor sublinguale și submandibulare. Fibrele preganglionare, pornite din nucleul salivator bulbar, se atașează *nervului IX* și fac sinapsă în *ganglionul otic*. Fibrele postganglionare se distribuie la glandele parotide.

Inervația simpatică este asigurată de neuronii preganglionari din coarnele intermediolaterale ale segmentelor T_1—T_2, ai căror axoni „sinapsează" în *ganglionul cervical superior*, de unde pleacă fibrele postganglionare spre glandele salivare (v. fig. 267).

Stimularea nervilor parasimpatici declanșează o secreție abundentă, fluidă, relativ săracă în substanțe organice. Fibrele parasimpatice determină la nivelul glandelor o *vasodilatație* prin secreția locală de *VIP*, care este un cotransmițător, alături de *acetilcolină*, al unor fibre postganglionare. Saliva obținută prin *excitarea simpaticului* este mai puțin abundentă și mai puțin fluidă, datorită conținutului bogat în mucină. La nivelul glandelor, simpaticul determină *vasoconstricție*.

Secreția reflex necondiționată a salivei poate avea loc ca urmare a excitării receptorilor gastrointestinali — *faza gastrointestinală a secreției*, îndeosebi când se consumă substanțe foarte iritante, sau în cazuri de greață determinată de unele afecțiuni gastrointestinale. Hipersecreția de salivă în această fază ar putea contribui la neutralizarea sau diluarea substanțelor iritante. Căile aferente ale acestei faze secretorii sunt îndeosebi vagale.

Reflexele condiționate salivare se declanșează la stimuli care nu vin în contact direct cu receptorii bucali, acești stimuli fiind mai ales vizuali sau olfactivi (vederea sau mirosul alimentului), iar la om, și excitații ai celui de al doilea sistem de semnalizare (imaginea unor alimente plăcute sau doar gândul la acestea).

Secreția salivară prin mecanism central este excepțională. Ea se produce în asfixie, în cursul căreia centrii salivari sunt excitați de sângele încărcat cu CO_2. Mecanismul intercentral este, de asemenea, prezent în diverse circumstanțe: de exemplu, *emoțiile violente* care determină uscarea gurii, sau *greața* produsă de diverse cauze însoțite de salivație.

Reglarea hormonală. Dintre hormonii care pot afecta secreția salivară, amintim: *aldosteronul,* care exercită un efect de reținere a Na și de eliminare a K în salivă; *hormonul somatotrop,* care intervine în troficitatea acinilor salivari, în creșterea capacității funcționale a granulațiilor zimogene și puterii amilolitice a ptialinei salivare; *ADH*-ul reduce salivația, diminuând și pe această cale pierderile de lichide.

21.2.2.2. SECREȚIA ESOFAGULUI

Esofagul secretă numai *substanțe mucoase,* care protejează mucoasa esofagului în timpul trecerii alimentelor și împiedică acțiunea sucului gastric, refluat în esofag, asupra pereților acestuia. Cu toate că există această protecție, uneori se poate instala un ulcer peptic la extremitatea gastrică a esofagului.

21.2.2.3. SECREȚIA STOMACULUI

Produsul de secreție al stomacului — **sucul gastric** — este secretat de glande cardiale, fundice și pilorice (fig. 268) din mucoasa gastrică. Glandele fundice sunt formate din: *celule principale,* cu rol în secreția pepsinogenului; *celule parietale* (marginale, oxintice), care se-

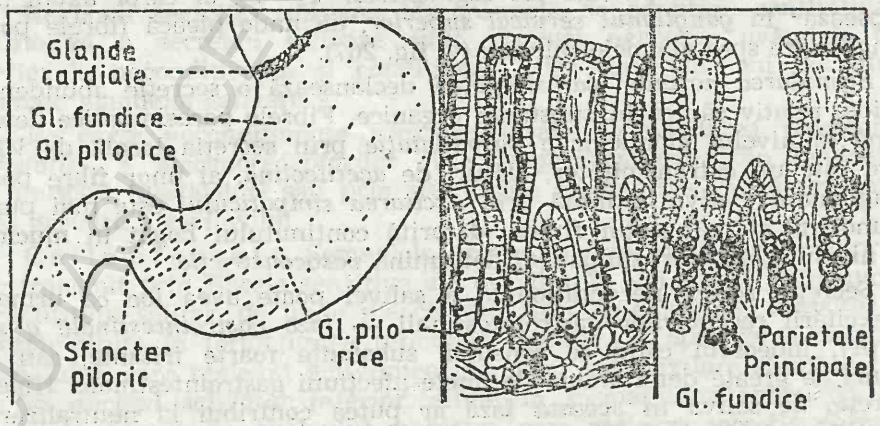


Fig. 268. în *stânga* — diviziunile funcționale ale stomacului; în *dreapta* — glandele fundice; în *centru* — glandele pilorice.

cretă HCl și factorul intrinsec și *celule mucoase* (ale gâtului glandei), care secretă mucus. Glandele pilorice și cardiale secretă numai mucus.

În 24 de ore omul secretă 1—1,5 l de suc gastric, cantitate care variază în funcție de tipul de alimentație. *p*H-ul sucului, la adult, are valoarea de circa 0,85. Sucul gastric conține 99% apă și 1% substanțe solide, din care 0,6% substanțse anorganice și 0,4% substanțe organice.

Cea mai importantă substanță anorganică este *HCl*, care se găsește atât sub formă liberă, formând *aciditatea liberă*, cât și sub formă combinată cu diferite substanțe din conținutul stomacal, în special aminoacizi și proteine. Împreună cu acidul lactic, butiric și carbonic, HCl asigură *aciditatea totală* a sucului gastric, care reprezintă suma acidității libere și a celei combinate. Valorile normale ale acidității gastrice variază în funcție de absența sau prezența stimulării gastrice, precum și de stimulul folosit.

Secreția HCl. Formarea HCl are loc în canaliculele intracelulare ale celulelor marginale, canalicule ce reprezintă o formă de reticul endoplasmic „specializat".

Ionul Cl^- pătrunde în canalicul printr-un proces activ, prin schimb ionic cu K^+, procesul activ fiind catalizat de *H⁺—K⁺—ATP-ază* (fig. 269). Clorul provine din disocierea NaCl din plasmă. Pătrunderea activă a Cl^- în lumenul canaliculului creează un potențial negativ de —40—70 mV, care atrage pasiv K^+ din citoplasmă în lumen.

Ionii H^+ ce se vor combina cu Cl^-, formând HCl, provin din dehidrogenările substraturilor, care au loc în timpul reacțiilor de oxido-reducere: apa, rezultată din reacțiile oxido-reducătoare, disociază în OH^- și H^+. Ionii de hidrogen vor fi transportați activ în canalicul prin pompa H^+—K^+—ATP-ază, iar OH^- rămâne în celulă, unde va fi neutralizat de H^+ rezultat din disocierea H_2CO_3. H_2CO_3 apare în celulă în urma combinării cu H_2O a CO_2 pătruns din plasmă, sau a celui rezultat din reacțiile metabolice desfășurate la nivelul celulei parietale. Reacția este catalizată de *anhidraza carbonică*. Radicalul HCO_3^- părăsește celula, în schimb ionic cu Cl^-, și pătrunde în plasmă unde se va combina cu Na^+ rezultat din disocierea NaCl, formând $NaHCO_3$, care explică alcalinizarea sângelui în timpul digestiei gastrice.

Rolul HCl este de a denatura proteinele și de a le pregăti pentru acțiunea proteolitică a pepsinei; împiedică fermentația și putrefacția, exercită o acțiune antiseptică, transformă Fe^{+3} în Fe^{+2} și stimulează secreția secretinei la nivelul duodenului.

Substanțele organice. *Pepsina* este principala enzimă a sucului gastric, secretată de celulele principale ale glandelor fundice sub formă inactivă de *pepsinogen* (toate proteazele se secretă sub formă inactivă, pentru a evita digestia celulelor care le-au generat). Acesta trece în *pepsină II*, la un *p*H sub 6, prin desprinderea unui peptid sub influența HCl sau a unor mici cantități de pepsină.

Există și alte câteva forme de pepsine secretate în cantități mai reduse ca, de exemplu, *pepsina I* și *III*. *p*H-ul optim al pepsinei I este de 3,3—4, iar al pepsinei II de 1,6—3,2. La *p*H 5 activitatea pepsinei încetează.

Pepsinele sunt endopeptidaze care hidrolizează legăturile peptidice dintre aminoacizii aromatici și un alt aminoacid, rezultând polipeptide cu un număr variabil de aminoacizi.

BCU IASI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

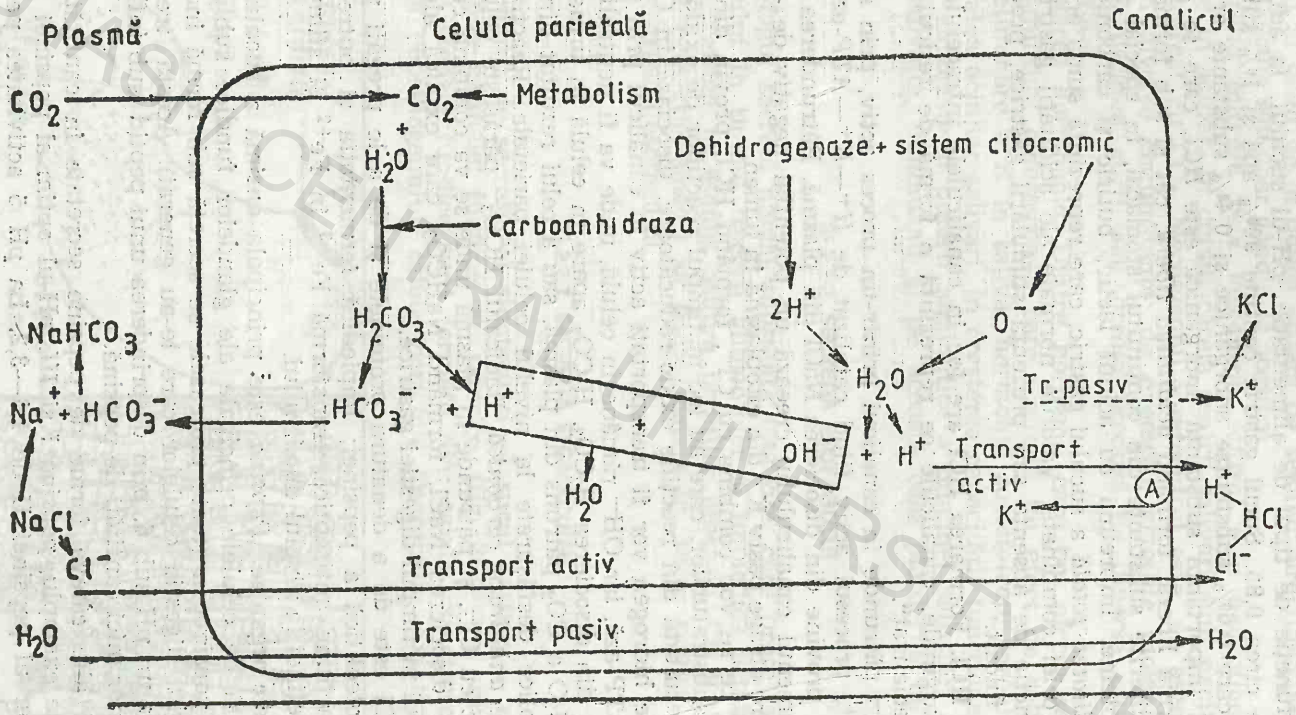


Fig. 269. Mecanismul de formare a HCl;
A = H+ — K+ — ATP-ază.

Catepsina este o enzimă proteolitică ce participă la digestia proteinelor numai la sugar, unde aciditatea sucului gastric este mai redusă; s-a constatat că reprezintă un *fragment de pepsinogen.*

Labfermentul (denumit și *presură* sau renină gastrică) produce coagularea laptelui prin precipitarea cazeinogenului solubil în cazeină și paracazeină care, în prezența calciului, se transformă în paracazeinat de calciu. La omul adult se găsește în cantitate redusă și acționează la un *pH* optim de 4,5—5,5. În prezent, existența enzimei este contestată atât la sugar, cât și la adult, toate enzimele proteolitice gastrice având capacitatea de a coagula laptele.

Lipaza gastrică este o enzimă întâlnită numai în sucul gastric al copilului, scindând hidrolitic lipidele fin emulsionate din lapte și gălbenușul de ou.

De asemenea, s-a evidențiat o *gelatinază,* care scindează gelatina, o proteină componentă a țesutului conjunctiv. Sucul gastric conține și *lizozim* — enzimă bactericidă identică cu cea salivară.

Factorul intrinsec se formează în celulele oxintice, alături de HCl, din glandele regiunii fundice. Este o glicoproteină ce favorizează absorbția vitaminei B_{12} la nivelul intestinului subțire. După gastrectomii, se poate instala anemia pernicioasă.

Mucina este secretată sub formă de gel de către celulele caliciforme care căptușesc mucoasa gastrică, de glandele cardiale și de celulele mucoase ale gâtului glandelor fundice. Suprafața stomacului este acoperită cu un strat de mucus cu o grosime de 1—1,5 mm care exercită atât o protecție mecanică, cât și chimică a mucoasei gastrice, prin fixarea și neutralizarea HCl și inactivarea pepsinei, care difuzează în stratul de mucus, datorită *pH*-ului ridicat al mucinei.

Reglarea secreției gastrice. Sucul gastric se secretă aproape continuu și în fazele interdigestive, dar secreția maximă are loc în perioada digestiei. Reglarea și adaptarea secreției gastrice se fac prin *control nervos* și *umoral,* reglarea nervoasă realizându-se prin fibrele parasimpatice vagale și prin reflexele locale ale sistemului nervos enteric, iar reglarea umorală se realizează, cu precădere, prin intermediul gastrinei.

În funcție de regiunea asupra căreia acționează excitanții secretori, controlul secreției gastrice a fost divizat în *trei faze: cefalică, gastrică* și *intestinală.*

1. *Faza cefalică* are loc sub acțiunea stimulilor inițiați de contactul alimentului cu mucoasa bucală. O dovadă în acest sens constituie rezultatele obținute prin *metoda „prânzului fictiv"* la un animal cu dublă fistulă, esofagiană și gastrică, prin care se asigură excitarea numai a receptorilor bucali, fără cei gastrici, deoarece alimentele nu pot pătrunde în stomac (fig. 270). Semnalele nervoase de la nivelul receptorilor bucali sunt transmise prin intermediul nervilor gustativi la centrii gastroreceptori bulbari de unde, prin fibrele vagale, pleacă semnale motorii spre celulele principale și oxintice ale glandelor gastrice, intensificând secreția de HCl și îndeosebi de pepsinogen.

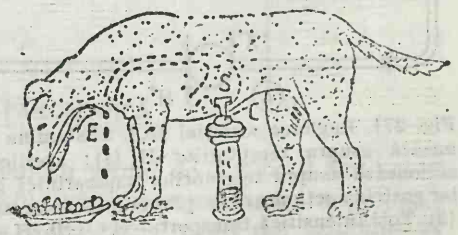


Fig. 270. Metoda prânzului fictiv.

Fibrele vagale stimulează și secreția gastrinei prin eliberarea neurotransmițătorului, adică a peptidului eliberator de gastrină (GRP).

Faza cefalică este răspunzătoare pentru circa 1/10 din volumul sucului gastric secretat. Deci, nervul vag afectează secreția gastrică atât prin acțiunea directă asupra celulelor principale și marginale, cât și prin stimularea secreției gastrinei.

2. *Faza gastrică* este determinată de prezența alimentelor în stomac. Introducerea unor alimente direct în stomac prin intermediul unei fistule gastrice declanșează faza gastrică a secreției. Sucul gastric elaborat în această fază este, de asemenea, bogat în HCl și pepsină. Faza gastrică a secreției, răspunzătoare de peste 2/3 din volumul total al sucului gastric secretat, are loc: *1)* prin intermediul *reflexelor locale* din plexul nervos mienteric și *2) prin reflexe vago-vagale,* cărora li se adagă reglajul umoral.

Reglarea umorală a fazei gastrice a secreției se realizează prin mai mulți hormoni, dintre care citãm: *histamina,* care acționează prin receptorii H_2; *acetilcolina,* care acționează prin receptorii muscarinici M_1 și *gastrina,* care acționează prin receptorii gastrinei (fig. 271). Receptorii H_2 cresc concentrația intracelulară de AMP , în timp ce receptorii muscarinici (M_1) și receptorii gastrinei, exercită efectul lor secretagog prin creșterea concentrației Ca^{2+} citoplasmatic. Activarea unui tip de receptor potențează efectul produs prin activarea celorlalte tipuri de receptori. Histamina provine din celulele mucoasei gastrice, care seamănă cu mastocitele. Aceticolina se eliberează la nivelul terminațiilor neuronilor postganglionari colinergici, care inervează celulele parietale, iar gastrina ajunge pe calea sistemică.

Histamina intensifică secreția HCl și *determină o creștere moderată de pepsină și de focar intrinsec.*

Gastrina intensifică secreția de HCl, pepsinogen și exercită un *efect trofic asupra mucoasei gastrice.*

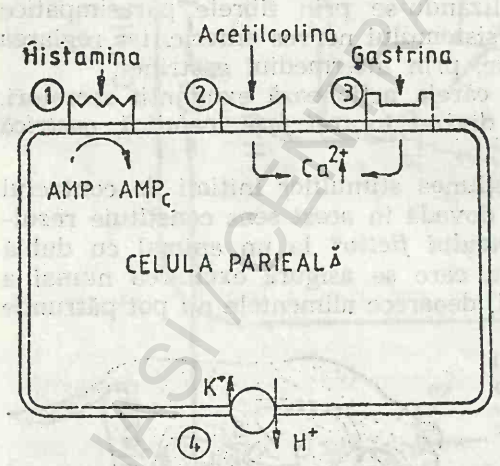


Fig. 271. Reglarea secreției HCl. Histamina acționează asupra receptorilor $-H_2$ *(1)*; acetilcolina acționează asupra receptorilor muscarinici M_1*(2)*, iar gastrina acționează asupra receptorilor gastrinei *(3)*. Toți intensifică transportul H+ prin H—K—ATP-ază (după G a n o n g).

Acetilcolina intensifică secreția HCl, a gastrinei și, probabil, a *histaminei.* De asemenea, *stimulează secreția pepsinei* și a *factorului intrinsec.*

După cum s-a arătat la hormonii gastrointestinali, gastrina este lansată în circulație atât sub influența nervului vag, prin fibre GRP-ergice, cât și prin stimularea directă a mucoasei antrale. Stimulii pot fi reprezentați de distensia mecanică a centrului piloric, de scăderea acidității regiunii antrale, de unele substanțe chimice, numite secretagoge, cum ar fi alcoolul în cantitate redusă, cofeina, aminoacizii și alți produși de digestie proteică. Deoarece gastrina stimulează secreția HCl, iar excesul de HCl din sucul

gastric inhibă secreția gastrinei, aceasta reprezintă un proces de autoreglare prin mecanisme feedback a secreției gastrinei, prin care se protejează mucoasa gastrică de o secreție excesivă de HCl.

3. *Faza intestinală* a secreției gastrice are la bază, în special, mecanisme umorale de reglare, dar și mecanisme nervoase. La nivelul bulbului duodenal există receptori sensibili la gradul de distensie a pereților duodenali. Distensia moderată a pereților duodenali stimulează secreția gastrică.

Efectul gastrosecretor s-ar putea datora, într-o oarecare măsură, *gastrinei intestinale* și, probabil, *motilinei* și *bombezinei*. Bombezina stimulează secreția gastrinei.

Inhibarea secreției gastrice prin factorii intestinali. Prezența chimului gastric în duoden declanșează *reflexul enterogastric*, mediat de plexul nervos intrinsec, nervii vagi și simpatici care inhibă secreția gastrică.

Prezența acizilor, a produșilor de digestie proteică, a lipidelor, lichidelor hipo- sau hiperosmotice declanșează eliberarea *CCK* și *secretinei* care, pe lângă alte roluri, manifestă și *acțiune inhibitoare* asupra secreției gastrice. De asemenea, *GIP, VIP, somatostatina* manifestă un slab până la moderat efect gastroinhibitor. Somatostatina poate inhiba secreția HCl, acționând direct asupra celulelor parietale, sau indirect, prin inhibarea secreției gastrinei; *neurotensina inhibă secreția* gastrică; *HCl*, în concentrație mare, inhibă secreția gastrinei.

Influența etajelor nervoase superioare. Există și mecanisme intercentrale, reprezentate de *hipotalamus, sistemul limbic* și *neocortex*, care pot afecta secreția gastrică.

Stimularea hipotalamusului anterior, de natură parasimpatică, sau a zonei adiacente cortexului orbitofrontal intensifică secreția gastrică mediată vagal; *hipoglicemia insulinică* produce același efect, mediat, probabil, prin acțiunea directă asupra hipotalamusului și nucleului dorsal al vagului.

Hipersecreția glucocorticoizilor, determinată de intervenția hipotalamusului, intensifică secreția de HCl și pepsinogen.

Prin intermediul hipotalamusului nucleii gastrosecretori bulbari primesc influențe ale scoarței cerebrale, sistemului limbic, talamusului și ale formației reticulate.

Emoțiile puternice determină hipersecreția gastrică, putând constitui unul din factorii cauzali ai apariției ulcerului gastric. Din contră, stările depresive scad secreția și motilitatea gastrică.

Secreția gastrică poate fi determinată și pe calea *reflexelor condiționate*. Astfel, excitanții vizuali, olfactivi, cel de al doilea sistem de semnalizare etc. pot declanșa secreția gastrică. Calea eferentă este reprezentată tot prin nervul vag.

21.2.2.4. SECREȚIA PANCREATICĂ

Sucul pancreatic, secretat într-un volum zilnic de 1 000—1 500 ml și cu o reacție puternic alcalină (*p*H 8—8,5), conține enzime care acționează asupra celor 3 tipuri principale de substanțe: proteine, glucide și lipide.

Enzimele proteolitice. Sunt reprezentate de *tripsină, chimotripsină, carboxipeptidază, colagenază, elastază, ribonucleaze* etc. Primele 2 enzime acționează asupra proteinelor native sau parțial digerate de proteazele gastrice.

Tripsina este activă și asupra nucleoproteinelor, până la scindarea acestora în acizi nucleici, stadiu de la care acțiunea este preluată și dusă mai departe de enzimele sucului intestinal. Tripsina coagulează sângele, iar *chimotripsina* prezintă proprietăți de a coagula laptele.

Carboxipeptidaza A și *B* sunt exopeptidaze care scurtează lanțul polipeptidică cu un aminoacid.

Colagenaza scindează legăturile peptidice ale colagenului la nivelul aminoacizilor prolină, hidroxiprolină și glicină.

Elastaza scindează legăturile peptidice ale aminoacizilor alanină, serină, glicină.

Ribonucleazele hidrolizează acizii ribo- și dexoziribonucleic, rezultând nucleotide.

Enzimele proteolitice sunt secretate de pancreasul exocrin sub formă inactivă de *tripsinogen, chimotripsinogen, procarboxipeptidaze, proelastază*. Tripsinogenul se transformă în tripsină, în mod spontan, la un *p*H de 7—8, printr-o reacție autocatalitică favorizată de Ca^{++}. În intestin, această cataliză este realizată de o enzimă *enterochinaza* (enteropeptidaza), secretată de mucoasa duodenală, sau de tripsina formată deja; *celelalte proteaze* sunt activate în lumenul intestinului *de* către *tripsină*. Activarea tripsinei la nivelul acinilor pancreatici, sau în canalele excretoare, este blocată de *inhibitorul tripsinei*, o substanță produsă de aceleași celule care au secretat și tripsinogenul.

Atunci când pancreasul este lezat grav și canaliculele pancreatice sunt blocate, se acumulează o mare cantitate de suc pancreatic; inhibitorul tripsinei fiind depășit și secreția pancreatică rapid activată, el poate digera în câteva ore întregul pancreas.

Pentru glucide, sucul pancreatic conține *amilaza pancreatică*, care hidrolizează amidonul, glicogenul și alte glucide, cu excepția celulozei, până la stadiul de dizaharide și puține trizaharide. Activarea enzimei se realizează în prezența ionului de clor.

O cantitate redusă de amilază pancreatică pătrunde și în sistemul circulator. In pancreatitele acute concentrația *amilazei din sînge* crește mult, din care cauză determinarea ei prezintă importanță în diagnosticarea bolii.

Enzimele lipolitice. *Lipaza pancreatică* este cea mai activă esterază din tubul digestiv. Scindează trigliceridele în acizi grași și monogliceride, în prezența Ca^{++} și Mg^{++} ca activatori.

Colesterolesteraza hidrolizează esterii de colesterol, iar *fosfolipaza*, activată de tripsină, desprinde acizii grași din fosfolipide.

În afara enzimelor digestive secreția pancreatică conține cantități mari de $NaHCO_3$, care contribuie la neutralizarea acidității chimului la nivelul duodenului, realizând *p*H-ul alcalin necesar acțiunii enzimelor la nivelul intestinului.

Reglarea secreției pancreatice. Secreția sucului pancreatic este controlată atât pe cale *nervoasă*, cât și *hormonală*, reglajul nervos având un rol secundar comparativ cu cel umoral.

Reglarea nervoasă. Semnalele nervoase parasimpatice vagale, care au determinat secreția gastrică în toate fazele, ajung simultan și la pancreas, determinând, printr-un mecanism colinergic, secreția unui volum redus de suc pancreatic bogat în enzime *(secreție ecbolică).*

Reglarea hormonală. HCl conținut în chim determină eliberarea din mucoasa duodenală a *secretinei* care, ajunsă în sânge, va stimula la nivelul pancreasului secreția unui suc pancreatic bogat în apă și electroliți. Acest tip de secreție, bogată în săruri dar săracă în enzime, se numește *secreție hidrelatică.* Această secreție, vărsată în duoden, va neutraliza aciditatea chimului, blocând eliberarea în continuare a unor noi cantități de secretină.

Se realizează, în acest mod, un *mecanism feedback de autoreglare* a secreției secretinei, în vaderea neutralizării HCl din chimul gastric ajuns în duoden, prin care se asigură pH-ul optim acțiunii enzimelor din lumenul intestinului.

Sub acțiunea produșilor de digestie proteică și a acizilor grași cu lanț lung de atomi de carbon are loc eliberarea *CCK,* care va stimula secreția unui suc pancreatic bogat în enzime, numită *secreție ecbolică* (fig. 272). Atât *secretina, cât și CCK se potențează reciproc,* favorizând, în felul acesta, atât secreția hidrelatică, cât și cea ecbolică.

Gastrina, secretată în faza cefalică și în special cea gastrică a secreției pancreatice, exercită un efect stimulator moderat asupra secreției pancreatice, similar cu CCK. Efectul *colecistochininlike* al gastrinei rezultă din asemănarea structurală a celor 2 hormoni, la care ultimii 5 aminoacizi sunt identici.

VIP și *bombezina* stimulează secreția pancreatică.

Polipeptidul pancreatic (PP) are un efect opus CCK. De asemenea, *somatostatina* inhibă secreția pancreatică.

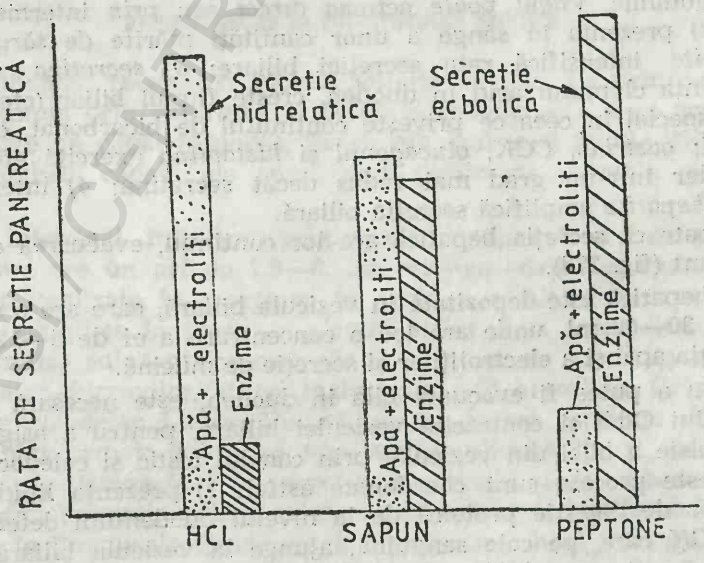


Fig. 272. Reglarea secreției pancreatice.

Bila este un produs de secreție și excreție hepatică. La om, cantitatea de bilă secretată în 24 de ore este de 700—1 200 ml, având un pH cuprins între 7—7,6. Constituenții principali ai bilei sunt sărurile biliare, colesterolul, lecitina, acizii grași, mucina și substanțele anorganice: cloruri de Na, K, Ca, bicarbonați și fosfați. Singura substanță biliară cu *rol în digestie* este reprezentată de sărurile biliare, restul constituenților biliari fiind „deșeuri" ce urmează a fi excretați.

Sărurile biliare. Reprezentate prin *glicocolați* și *taurocolați* de Na și K, îndeplinesc mai multe funcții: *1)* funcția de „detergent", scăzând tensiunea superficială a particulelor mari de grăsime și favorizând fracționarea în particule fine, în vederea *emulsionării* lor; *2)* funcția de *activare a lipazelor; 3)* cea mai importantă funcție a bilei constă în *favorizarea absorbției* acizilor grași, monogliceridelor, a vitaminelor liposolubile, a colesterolului și a unor metale ca fierul; *4) acțiunea antiputridă* asupra florei de putrefacție din colon; *5)* împiedică coagularea mucusului intestinal inhibând *mucinoza; 6) favorizează peristaltismul; 7)* bila contrbuie la *neutralizarea sucului gastric acid* ajuns în duoden. In lipsa bilei, circa 40—50% din lipidele ingerate se pierd prin materiile fecale.

Circa 90—95% din sărurile biliare sunt reabsorbite din intestinul subțire, urmând *circuitul entero-hepatic al sărurilor biliare.* O cantitate redusă se reabsoarbe pasiv, prin procesul de difuzie; cea mai mare cantitate de săruri biliare se reabsoarbe la nivelul ileonului terminal printr-un proces activ. Doar circa 5% din sărurile biliare pătrund în colon.

Reglarea secreției și evacuării bilei. Secreția biliară are loc continuu, fără a suferi mari variații sub acțiunea proceselor digestive. Totuși, raat secreției biliare poate fi modificată astfel: *1) stimularea vagului* determină, la câine, creșterea marcantă a fluxului biliar. Hipoglicemia insulinică provoacă, de asemenea, colereză, efect care poate fi prevenit prin vagotomie. *Vagul poate acționa direct sau prin* intermediul *gastrinei; 2)* prezența în sânge a unor cantități mărite de *săruri biliare reabsorbite* intensifică rata secreției biliare; *3) secretina,* descărcată de prezența chimului acid în duoden, crește fluxul biliar (efect coleretic), în special în ceea ce privește conținutul de bicarbonat, clorură de Na și K; *gastrina, CCK, glucagonul* și *histamina* exercită efecte coleretice, dar într-un grad mai redus decât secretina; *4)* intensificarea *irigației hepatice* amplifică secreția biliară.

Cu toate că secreția hepatică are loc continuu, evacuarea ei se face intermitent (fig. 273).

Bila hepatică este depozitată în vezicula biliară, care are o capacitate de circa 30—60 ml, unde are loc o concentrare a ei de 5—12 ori prin reabsorbția apei și a electroliților și secreție de mucină.

Pentru a putea fi evacuată bila în duoden, este necesară relaxarea sfincterului Oddi și contracția veziculei biliare, pentru a asigura forța de propulsie a bilei din veziculă, prin canalul cistic și coledoc, în duoden. Aceste procese sunt coordonate astfel: *1)* prezența lipidelor și a produșilor de digestie proteică de la nivelul duodenului determină secreția *CCK* care, pe cale sanguină, ajunge la vezicula biliară, declanșând contracția mușchilor netezi din pereții veziculei; *2)* stimularea

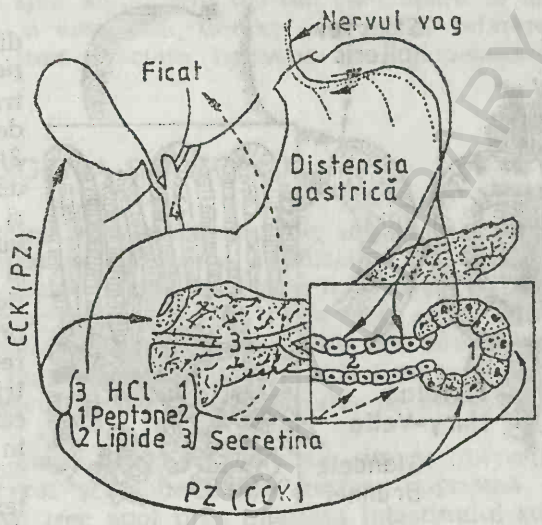


Fig. 273. Reglarea secreției și evacuării biliare. Numerele din dreapta substanțelor arată ordinea de potență în eliberarea secretinei, iar în stânga — în eliberarea *CCK — PZ. CCK* relaxează sfincterul Oddi. Distensia gastrică intensifică secreția pancreasului (după Ruch și Patton).

nervului vag, începând cu faza cefalică a secreției gastrice și continuând cu celelalte faze, declanșează semnale nervoase care determină contracția mușchilor veziculei biliare; *3)* o dată cu contracția veziculei biliare are loc relaxarea sfincterului Oddi prin *reflexe locale,* cu punct de plecare de la nivelul veziculei; relaxarea sfincterului se produce într-o oarecare măsură și sub acțiunea *CCK.* Excitarea *nervului splanhnic* provoacă efecte variate, în funcție de tipul de receptori: excitarea receptorilor alfa determină contracția colecistului, iar stimularea receptorilor beta determină efecte inverse.

21.2.2.6. SECREȚIA INTESTINULUI SUBȚIRE

Experimental, recoltarea sucului enteric se face fie printr-o fistulă Thiry, obținută prin suturarea la peretele abdominal a unei anse intestinale ce are un capăt înfundat, fie cu ajutorul unei fistule Thiry-Vella la care ambele capete ale ansei sunt prinse de peretele abdominal (fig. 274).

Sucul intestinal. Intestinul subțire secretă circa 2—3 l de suc în 24 de ore, care are un *p*H de 7,5—8. Majoritatea enzimelor sucului intestinal sunt localizate în marginea în perie a celulelor mucoasei. Enzimele din marginea în perie — *platoul striat* — a enterocitelor catalizează hidroliza substanțelor care vin în contact cu suprafața externă a membranelor microvilozităților, înainte de a fi absorbite. Celulele epiteliale ale glandelor Lieberkühn suferă un proces continuu de mitoză. Celulele nou-formate migrează spre vârful vilozităților și, în final, se descuamează, pătrunzând în secreția intestinală unde eliberează enzimele pe care le conțin. Ciclul vital al unei celule epiteliale variază între 2—5 zile, în funcție de specie, iar în decurs de o lună întreaga mucoasă intestinală se reînnoiește.

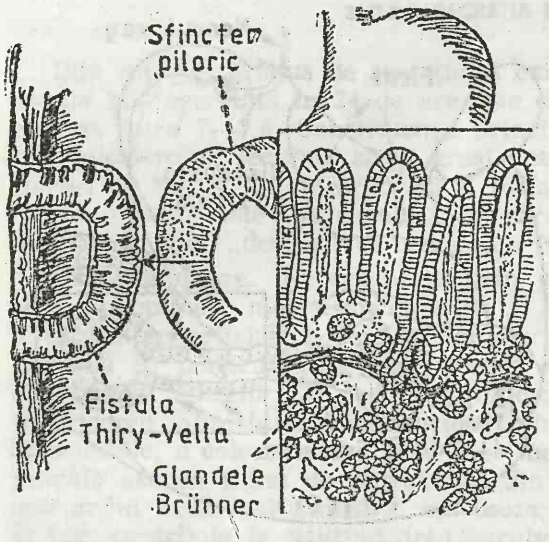


Fig. 274. Aria glandelor Brünner, fistula Thiry-Vella și structura histologică a mucoasei duodenale și a glandelor Brünner.

Celulele intestinale conțin diferite enzime: *1) câteva peptidaze diferite* (aminopeptidaze, tri- și dipeptidaze), care scindează peptidele în aminoacizi; *2)* patru enzime care scindează dizaharidele în monozaharide, și anume: *sucraza* (zaharaza), *maltaza, allfa-dextrinaza limită* și *lactaza; 3) nucleaze* și *nucleotidaze*, care acționează asupra produșilor rezultați din scindarea nucleoproteinelor de către tripsină; *4) lipaza intestinală*, care scindează lipidele neutre în acizi grași și glicerol.

Când se recoltează suc intestinal care nu conține celule descuamate, el conține numai *enterochinază*.

Glandele Branner secretă un *mucus* vâscos, cu un conținut ridicat de bicarbonat, cu rol de de protecție a mucoasei intestinale față de acțiunea peptică a sucului gastric.

Reglarea secreției intestinului subțire. Majoritatea secreției intestinale este controlată prin *reflexe locale mienterice* declanșate prin stimularea mecanică și/sau chimică a receptorilor intestinali. Secreția de suc intestinal va fi cu atât mai mare, cu cât volumul chilului intestinal va fi mai mare. Controlul extrinsec nervos, prin intermediul căruia se exercită și influența etajelor nervoase superioare ale SNC, se realizează prin *nervul vag* a cărui excitare *intensifică secreția duodenală*.

Hormonii gastrointestinali, cum ar fi *VIP, secretina, prostaglandinele* E_1 stimulează secreția intestinală; *somatostatina* are un rol inhibitor.

21.2.2.7. SECREȚIILE INTESTINULUI GROS

Produsul de secreție al mucoasei colice este un lichid redus cantitativ, cu *pH* alcalin (8—8,4), foarte vâscos datorită *mucusului* secretat și *lipsit de enzime digestive*. Mucusul are rolul de a proteja mecanic pereții intestinului gros, de a împiedica digerarea lor de enzimele din intestinul subțire și de activitatea bacteriană foarte intensă; de a proteja pereții de acizii formați în materiile fecale și aderarea resturilor neabsorbite în vederea formării bolului fecal.

Reglarea funcției secretorii a colonului este asigurată de *plexurile mienterice*, iar extrinsec, prin *nervii pelvici și simpatici*. Excitarea nervilor parasimpatici determină o secreție abundentă de mucus, iar excitarea simpatică diminuează acest răspuns.

În cazul în care un segment al intestinului gros este puternic iritat, mucoasa secretă alături de mucus, și cantități mari de apă și electroliți. În felul acesta se diluează factorii iritanți, determinând și o

deplasare rapidă a fecalelor spre anus. Prin diareea care apare se elimină mari cantități de apă și electroliți, dar se urgentează refacerea mucoasei. Diareile cronice sunt asociate frecvent cu hipopotasemie severă.

21.2.3. DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA

Digestia principalelor trofine alimentare, glucide, lipide și proteine, se realizează în cadrul *proceselor hidrolitice*, catalizate de o serie de enzime digestive. Unele din aceste enzime se găsesc în secreția salivară, gastrică și a pancreasului exocrin, în timp ce altele sunt conținute în membrana luminală și citoplasma celulelor epiteliale ale intestinului subțire. Acțiunea enzimelor digestive este favorizată de o serie de activatori, cum sunt *HCl* din sucul gastric și *bila*, produs de secreție hepatică.

Scindate chimic până la etapa finală de elemente simple (mono- și dizaharide, acizi grași, glicerol și aminoacizi), acestea, împreună cu vitaminele, mineralele și apa, trec apoi prin mucoasa intestinului subțire prin fenomenul de absorbție și sunt transportate în circulația generală sangvină și limfatică spre țesuturi, unde vor fi metabolizate.

21.2.3.1. DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA GLUCIDELOR

Digestia. În categoria glucidelor ingerate de om intră polizaharidele, dizaharidele și monozaharidele.

Amidonul (polimerii glucozei) reprezintă polizaharidul de bază, care este digerat în lumenul tubului digestiv.

În dietă intră, obișnuit, și dizaharidele: *lactoza* din lapte și *sucroza* (zaharoza), alături de monozaharidele, *fructoza* și *galactoza*.

Tot în categoria glucidelor ingerate intră *glicogenul*, *pectine*, *dextrine* și cantități reduse din alți derivați glucidici care provin, în special, din carne.

Alimentele pot conține și cantități mari de *celuloză* care, la om, nu poate fi digerată din cauza lipsei enzimelor respective.

Digestia glucidelor începe în cavitatea bucală sub acțiunea *ptialinei*, o alfa-amilază care acționează asupra amidonului fiert sau copt, prin care se distinge învelișul de celuloză ce acoperă globulele de amidon. Această enzimă hidrolizează amidonul până la stadiul de *maltoză* (dizaharid) și alți polimeri mici de glucoză, care conțin între 3—9 molecule de glucoză, cum ar fi *maltotrioza* (trizaharid) și *alfa-dextrinele limită* care conțin în medie 8 molecule de glucoză (fig. 275).

Acțiunea ptialinei continuă și în stomac (30—50 minute), până când bolul alimentar se acidifică la un pH de 4, ptialina acționând la un pH optim cuprins între 6,7—6,8. Sub acțiunea ptialinei se scindează circa 20—40% din amidon.

Digestia glucidelor este reluată la nivelul intestinului sub acțiunea *amilazei pancreatice*, tot o alfa-amilază, dar mult mai activă comparativ cu ptialina. Sub acțiunea ei se scindează circa 50—80% din amidonul ingerat.

Oligozaharidele provenite din amidon sunt supuse digestiei ulteri-

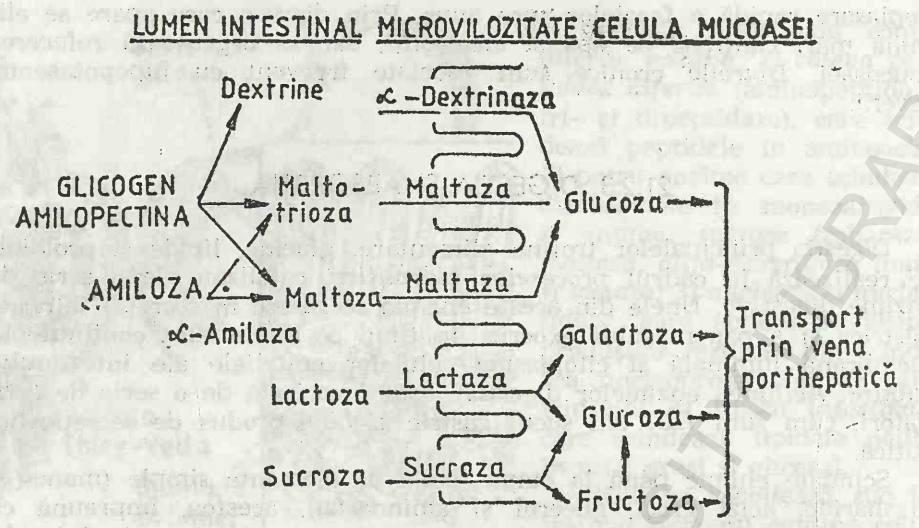


Fig. 275. Schema digestiei și absorbției glucidelor. O parte din monozaharide sunt eliberate în lumenul intestinal (după G a n o n g).

oare, care are loc la nivelul marginii externe ale membranelor microvilozităților intestinului subțire, sub acțiunea câtorva enzime intestinale aflate în marginea în perie: *sucraza, lactaza, maltaza* și *alfa-dextrinaza limită*. O parte din glucoza desprinsă pătrunde în celulele mucoasei, iar altă parte pătrunde în lumenul intestinal, urmând a fi reabsorbită ulterior. Dizaharidele ingerate (lactoza sau sucroza) sunt, de asemenea, digerate pe suprafața externă a membranelor celulelor mucoasei intestinale (v. fig. 275).

Lipsa unor dizaharidaze poate cauza diaree, balonare și acumularea gazelor în urma ingestiei glucidelor. Diareea este determinată de creșterea numărului moleculelor osmotic active, ale oligozaharidelor din lumenul intestinal, care atrag după sine apa. La nivelul colonului bacteriile scindează unele oligozaharide, prin care se mărește și mai mult numărul particulelor osmotic active. Balonarea și gazele apar datorită CO_2 și H_2, care rezultă din rezidurile glucidice, care pătrund în intestinul subțire terminal și colon. Intoleranța la laptele dulce se datorează lipsei lactazei, care la europeni este de circa 15%, iar la negrii din America, poate atinge 70—90% din subiecți. De regulă, *concentrația lactazei este mare la naștere* și apoi scade treptat la adulți. Iaurtul poate fi tolerat mai bine decât laptele, datorită prezenței lactazei de origine bacteriană.

Absorbția glucidelor. Hexozele și pentozele sunt rapid reabsorbite de-a lungul pereților intestinali, înainte ca chilul intestinal să pătrundă în porțiunea terminală a ileonului.

Transportul unor glucide este determinat de concentrația Na^+ din lumenul intestinal: concentrația mare a Na^+ pe suprafața luminală a mucoasei intestinale facilitează absorbția glucidelor, și invers; aceasta, din cauză că Na^+ și glucoza utilizează același cotransportor (simport). După cum va reieși din cele expuse mai jos, concentrația intracelulară a Na^+ este menținută printr-un mecanism activ, la un nivel scăzut, ceea ce determină deplasarea Na^+ din lumenul intestinal în interiorul celu-

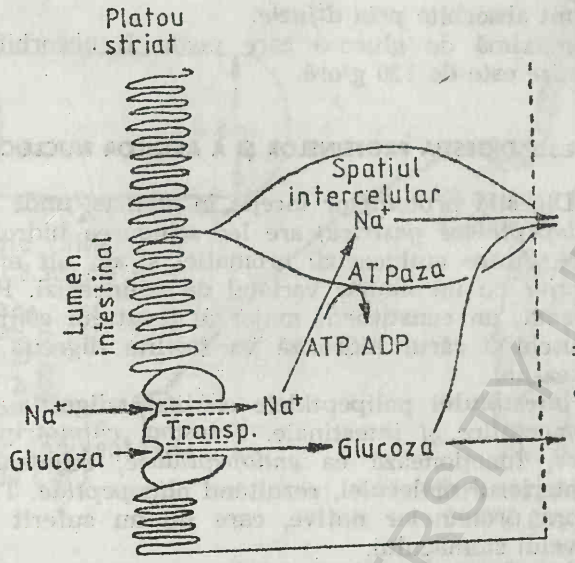


Fig. 276. Mecanismul transportului glucozei prin epiteliul intestinal. Transportul glucoze este cuplat cu transportul Na^+, folosind același transportor (după G a n o n g).

lei, conform gradientului de concentrație. Concomitent cu Na^+ se deplasează și glucoza, care utilizează același transportor (fig. 276). Na^+ intracelular este transportat activ în spațiile intercelulare, iar glucoza difuzează pasiv din celulă în spațiul interstițial și de aici în sânge.

Transportul glucozei servește drept exemplu de transport activ secundar: energia necesară transportului glucozei, este furnizată într-un mod indirect, și anume, prin transportul activ al Na^+ din celula mucoasei în mediul intern. În acest mod se menține gradientul concentrației Na^+ la nivelul membranei ce vine în contact cu lumenul intestinal, care antrenează pătrunderea în celula mucoasei atât a Na^+, cât și a glucozei.

Galactoza este transportată prin același mecanism. Există o competiție între diferite monozaharide. Astfel, dacă se transportă cantități mari de galactoză, diminuează transportul glucozei.

Absorbția fructozei este independentă de Na^+. Pătrunderea ei în celula mucoasei se face prin *mecanismul difuziei facilitate*. În celula mucoasei fructoza este transformată în glucoză sau acid lactic, după care pătrunde în mediul intern. Din această cauză viteza de absorbție a fructozei este mult mai mică (fig. 277).

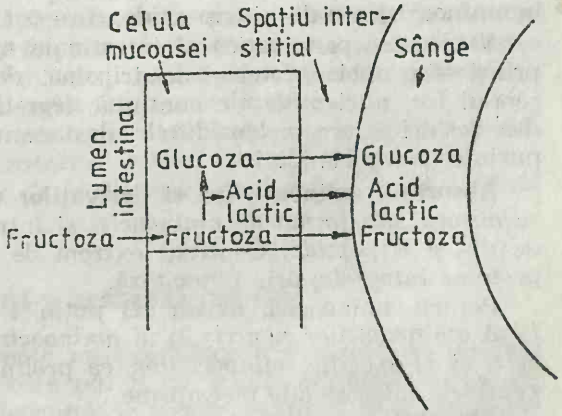


Fig. 277. Mecanismul absorbției fructozei (după R u c h și P a t t o n).

Pentozele sunt absorbite *prin difuzie.*

Cantitatea maximă de glucoză care poate fi absorbită la nivelul intestinului subțire este de 120 g/oră.

21.2.3.2. DIGESTIA PROTEINELOR ȘI A ACIZILOR NUCLEICI

În stomac. Digestia proteinelor începe în stomac, unde sub acțiunea *pepsinelor (endopeptidaze gastrice)* are loc scindarea hidrolitică a legăturilor peptidice dintre aminoacizii aromatici și un alt aminoacid, rezultând *polipeptide* cu un număr variabil de aminoacizi. Pepsina poate scinda și *colagenul,* un constituent major al țesutului conjunctiv intercelular din mușchi a cărui hidroliză va facilita digestia ulterioară a proteinelor din carne.

La nivelul intestinului polipeptidele continuă digestia sub acțiunea peptidazelor pancreatice și intestinale. *Tripsina, chimotripsina și elastaza pancreatice,* funcționează ca *endopeptidaze;* scindează legăturile peptidice din interiorul moleculei, rezultând *oligopeptide.* Tripsina poate acționa și asupra proteinelor native, care nu au suferit transformări prealabile la nivelul stomacului.

Carboxipeptidazele pancreatice și *aminopeptidazele* intestinale din marginea (bordura) în perie a microvilozităților acționează ca *exopeptidaze,* scurtând polipeptidul cu un aminoacid, pe care îl desprind de la extremitatea carboxilică sau aminică a polipeptidelor. Aminoacizii liberi din lumenul intestinal apar ca urmare a proceselor digestive, care se desfășoară în lumenul intestinal sau la nivelul polului luminal al membranelor celulelor mucoasei, sub acțiunea aminopeptidazelor și a diferitelor dipeptidaze intestinale, localizate în marginea în perie.

Unele *di-* și *tripeptide* sunt transportate activ în celulele mucoasei intestinale unde vor fi hidrolizate de *peptidazele intracelulare,* iar aminoacizii, rezultați din digestia intracelulară pătrund direct în sânge.

Deci, digestia finală a proteinelor, din care rezultă aminoacizii liberi, *se desfășoară în 3 locuri: lumenul intestinal, marginea în perie* sau în *citoplasma celulelor mucoasei.*

Dacă alimentele au fost bine masticate și nu s-au consumat cantități exagerate, circa 98% din proteinele ingerate se transformă, final, în aminoacizi sau di- și tripeptide, care pot fi absorbite.

Nucleazele pancreatice și intestinale hidrolizează acizii nucleici desprinși din nucleoproteine de tripsină, degradându-i în nucleotide. La rândul lor, *nucleotidazele* continuă degradarea până la nucleozid și acidul fosforic, iar *nucleozidazele* desfac nucleozidul în pentoză și baze purinice sau pirimidinice.

Absorbția aminoacizilor și derivaților nucleici. De regulă, *proteinele se absorb sub formă de aminoacizi* și într-o cantitate redusă sub formă de *di-* și *tripeptide.* Cantități extrem de mici se absorb *sub formă de proteine integrale,* prin pinocitoză.

Pentru aminoacizi, există cel puțin 4 sisteme diferite de transport: *1)* al *aminoacizilor neutri; 2)* al *aminoacizilor bazici; 3)* al *aminoacizilor acizi* și *4) specific iminoacizilor,* ca prolina și hidroxiprolina. *Di-* și *tripeptidele* folosesc alte mecanisme.

Absorbția aminoacizilor neturi și iminoacizilor este *cuplată cu transportul* Na^+, folosind mecanismul descris la transportul glucozei (v. fig.

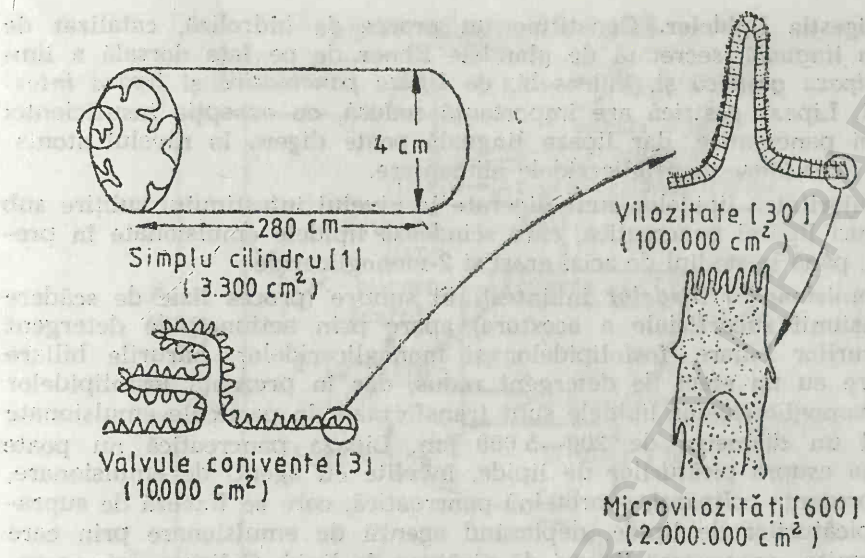


Fig. 278. Trei mecanisme de creștere a suprafeței de absorbție a intestinului subțire la om. Numerele din parantezele pătrate indică ordinul de mărire a suprafeței, comparativ cu cilindrul. Parantezele simple indică suprafața realizată (după W i l s o n).

276). Ca și în cazul glucozei proteina transportoare se află în marginea în perie a microvilozităților, având un loc receptor pentru Na și altul pentru aminoacid. Când ambele zone receptoare sunt saturate se produce deplasarea transportorului în citoplasma celulelor epiteliale ale mucoasei.

Transportul aminoacizilor bazici nu este dependent de Na^+. Viteza de absorbție a izomerilor L este mult mai mare ca a celor D.

Aminoacizii, deplasați în celula mucoasei prin mecanismul cotransportului sau prin digestia intracelulară a di- și tripeptidelor părăsesc celula, probabil, *prin* procesul *difuziei facilitate* și *ajung în sângele venei porthepatice.*

La sugari absorbția este mai puțin discriminatorie, datorită pinocitozei de la nivelul microvilozităților. În unele cazuri acest tip de absorbție prezintă semnificație biologică, permițând pătrunderea unor substanțe imune nedigerate din laptele matern. La adult, absorbția proteinelor intacte poate cauza simptome alergice.

Bazele purinice și pirimidinice, care rezultă din digestia acizilor nucleici, *sunt transportate prin mecanisme active.*

Adaptarea mucoasei intestinale la funcția de absorbție, este indicată în figura 278.

21.2.3.3. DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA LIPIDELOR

Lipidele se găsesc în alimente cu precădere sub formă de grăsimi neutre, numite și *trigliceride*, care pot fi de origine animală sau vegetală. De asemenea, în dieta obișnuită se găsesc cantități mici de fosfolipide, colesterol și esteri de colesterol.

Digestia lipidelor. Constituie un proces de hidroliză, catalizat de *lipaza lingual*ă, secretată de glandele Ebner de pe fața dorsală a limbii, *lipaza gastrică* și, îndeosebi, de *lipaza pancreatică* și *lipaza intestinală*. Lipaza gastrică are importanță redusă, cu excepția insuficienței lipazei pancreatice, dar lipaza linguală poate digera la nivelul stomacului circa 30% din trigliceridele alimentare.

Majoritatea lipidelor sunt digerate la nivelul intestinului subțire sub acțiunea lipazei pancreatice, care scindează lipidele emulsionate în prealabil, până la stadiul de acizi grași și 2-monogliceride.

Emulsionarea lipidelor în intestinul subțire (proces fizic de scădere a tensiunii superficiale a acestora) apare prin acțiunea de detergent a sărurilor biliare, fosfolipidelor și monogliceridelor. Sărurile biliare singure au un efect de detergent redus, dar în prezența fosfolipidelor și a monogliceridelor lipidele sunt transformate în particule emulsionate având un diametru de 200—5 000 μm. Lipaza pancreatică nu poate acționa asupra picăturilor de lipide, învelite cu agenți de emulsionare, fără prezența *colipazei*, o proteină pancreatică, care se fixează de suprafața picăturilor de lipide, deplasând agenții de emulsionare prin care se permite „ancorarea" lipazei de picătura de lipid. Colipaza este secretată în sucul pancreatic sub formă inactivă (procolipază), activarea ei având loc în lumenul intestinal sub acțiunea tripsinei.

Când concentrația sărurilor biliare din intestin se mărește ca urmare a contracției veziculei biliare, lipidele și acizii biliari interacționează spontan, formând *micelii* de formă cilindrică cu diametrul de circa 3—10 μm. Acizii grași și monogliceridele generate sub acțiunea lipazei pancreatice asupra particulei emulsionate difuzează din particula emulsionată în acest miceliu mixt, cu diametru de 3—10 μm, care conține *săruri biliare-fosfatice-colesterol-acizi grași-monogliceride*.

Miceliile se deplasează în sensul gradientului de concentrație prin stratul de apă staționar din imediata apropiere a marginii „în perie" a celulelor mucoase. La locul de contact al miceliilor cu membrana celulelor mucoasei; lipidele din micelii pătrund în celula mucoasei *prin difuzie pasivă*.

Cu excepția mucoasei ileonului, rata de absorbție a acizilor biliari la nivelul jejunului este redusă. Din această cauză acizii biliari rămân în lumenul intestinal o perioadă de timp mai îndelungată, contribuind la formarea unor noi micelii. Deci, miceliile sărurilor biliare asigură solubilizarea lipidelor, transportul lor de-a lungul stratului apos staționar din apropierea microviozităților și păstrează o soluție saturată de lipide în contact cu membrana celulelor mucoasei în vederea absorbției lipidelor.

Absorbția lipidelor. Monogliceridele și acizii grași neesterificați *(AGN)*, dizolvați în porțiunea lipidică a acizilor biliari din micelii, când vin în contact cu marginea în perie a microvilozităților, *trec pasiv prin membrană*, datorită solubilității lor ridicate în lipide.

Trigliceridele *(TGL)* și digliceridele nedigerate sunt, de asemenea, intens liposolubile; totuși ele se absorb în cantitate foarte redusă, deoarece acizii biliari din micelii nu dizolvă acești compuși și, deci, nu asigură transportul lor în contact cu mucoasa intestinală.

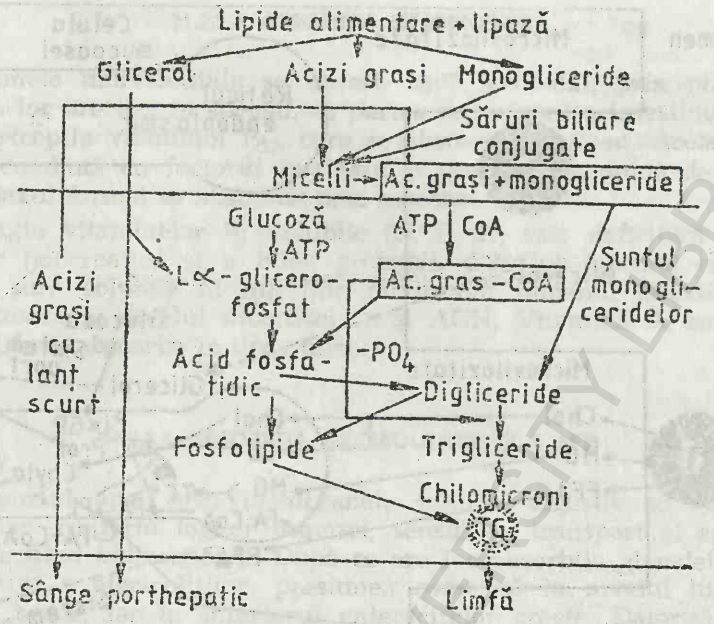


Fig. 279. Absorbția lipidelor (după Brobeck).

O dată ajunși la nivelul intracelular are loc procesul de reesterificare a acizilor grași și monogliceridelor, care vor resintetiza trigliceride. Acest proces se realizează prin migrarea monogliceridelor și a AGN în reticulul endoplasmatic, unde AGN sunt activați de coenzima A (CoA), formând, în final, trigliceride *(TG)* (fig. 279, 280). O cantitate redusă de monogliceride poate fi scindată intracelular în AGN și glicerol sub acțiunea *lipazei din celulele epiteliale*, după care AGN rezultat va fi utilizat în resinteza TG. Sinteza TG necesită ATP, furnizat prin procesele de glicoliză sau fosforilare oxidativă; reacția mai necesită CoA și Mg^{++}. Se formează acidul gras-CoA, care se combină cu glicerofosfatul rezultat din scindarea glucozei, formând acidul fosfatidic, care, după pierderea grupării fosfat, devine digliceric. Digliceridul este esterificat în TG sau convertit în fosfolipide (v. fig. 279).

A fost sugerată și posibilitatea transformării directe a monogliceridelor în digliceride, posibilitate cunoscută sub numele de *„șuntul" monogliceridelor.*

Ultima etapă în sinteza TG la nivelul enterocitului constă în *formarea chilomicronilor* în vederea transportului prin limfă. Chilomicronii sunt particule de 0,1—0,5 nm, formate din trigliceride, colesterol, esteri de colesterol, fosfolipide și proteină. Proteina (beta-lipoproteina), sintetizată de reticulul endoplasmatic, acoperă o parte din fiecare particulă. Sub formă de chilomicroni lipidele părăsesc enterocitul prin zona bazală sau laterală a acestuia, prin procesul de *exocitoză*, după care pătrund în chiliferul central.

Beta-lipoproteina este esențială pentru desfășurarea exocitozei celulare a chilomicronilor, deoarece, cu ajutorul ei, se realizează alipirea chilomicronului de membrana enterocitului, înainte de a fi expulzat. Imposibilitatea genetică de a sintetiza beta-lipoproteina duce la supra-

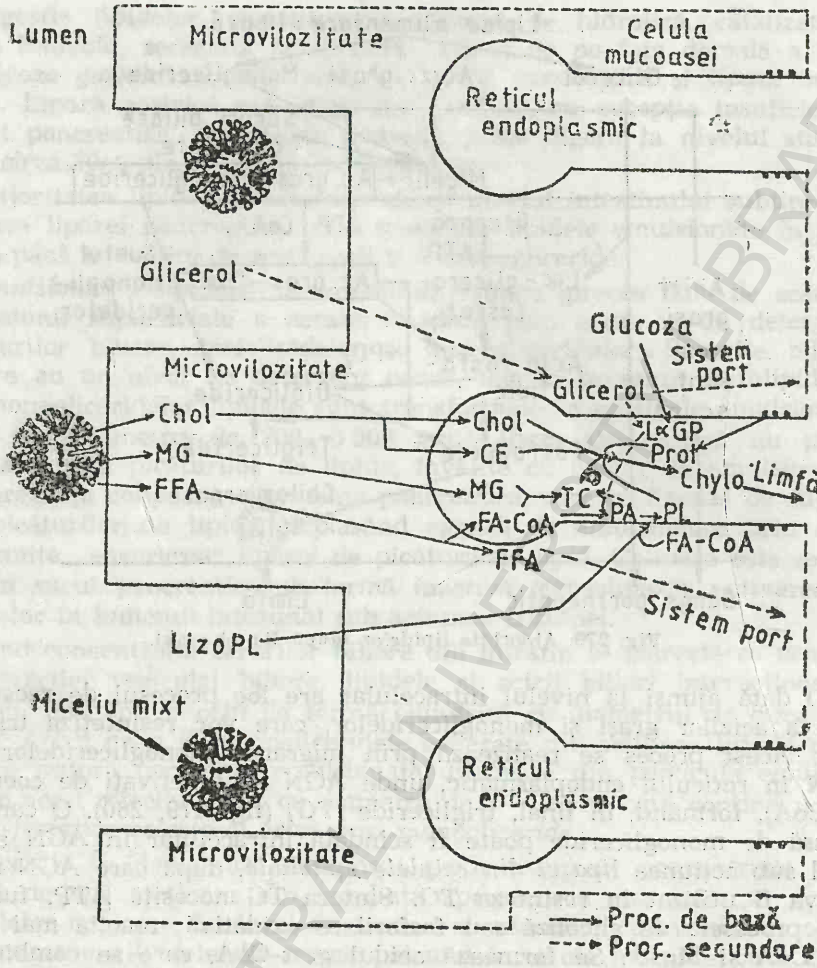


Fig. 280. Absorbția lipidelor:

Chol — colesterol; *MG* — monogliceride; *FFA* — acizi grași liberi; *CE* — ester de colesterol; *FA—CoA* — acid gras CoA; *TG* — trigliceride; *PA* — acid fosfatidic; *PL* — fosfolipid; *IαGP* — *Lα* glicerofosfat; Prot — proteine; *Chylo* — chilomicroni. La nivelul lumenului se observă un miceliu (după Masoro).

încărcarea celulelor epiteliale cu lipide, care nu-și pot urma cursul normal. Circa 80—90% din lipidele alimentare pătrund în mediul intern sub formă de chilomicroni.

Acizii grași cu lanț scurt de atomi de carbon (sub 10—12), cum sunt cei rezultați din digestia lipidelor din lapte, după absorbție, *pătrund direct în sânge* datorită hidrosolubilității lor ridicate, și prin vena portă ajung la ficat.

Glicerolul, apărut în lumenul intestinului sub acțiunea lipazelor, este *absorbit pasiv* la nivelul enterocitului, unde poate participa la sinteza TG, sau pătrunde în sistemul vascular.

21.2.3.4. ABSORBȚIA VITAMINELOR

Vitaminele hidrosolubile se absorb ușor, probabil, *prin pinocitoză*. Absorbția lor are loc, în special, în partea superioară a intestinului subțire, cu excepția vitaminei B_{12}, care se absoarbe în ileon. Această vitamină se combină cu *factorul intrinsec*, o proteină secretată de stomac, iar complexul format se absoarbe prin mucoasă.

Absorbția vitaminelor liposolubile (D, E, K) este deficitară în lipsa enzimelor pancreatice și a bilei, probabil, datorită faptului că aceste vitamine sunt solubile în miceliile mixte din lumenul intestinal, din care difuzează la nivelul mucoasei ca și AGN. Vitamina A, care e tot liposolubilă, se absoarbe în lipsa bilei.

21.2.3.5. ABSORBȚIA ELECTROLIȚILOR ȘI A APEI

Transportul apei prin membranele tubului digestiv se realizează *prin difuzie* conform legilor osmozei, sensul de transport al apei prin membrane fiind bidirecțional. După ce are loc absorbția glucidelor, aminoacizilor și a electroliților, presiunea osmotică la nivelul lumenului intestinal scade, iar în interiorul enterocitelor crește. Datorită acestui gradient transepitelial al presiunii osmotice are loc absorbția apei prin osmoză din lumenul intestinal în lichidul extracelular. Când se descarcă din stomac în duoden soluțiile hiperosmotice, are loc deplasarea apei din plasmă în chiar, ceea ce determină ca, în decursul a câtorva minute, concentrația chimului să devină izosmotică cu plasma. Ca urmare, chimul rămâne aproape izosmotic pe toată perioada de tranzit de-a lungul intestinului subțire și gros. Zilnic se produce prin intestin un „*turnover*" de circa 9 litri de apă (2 l ingerați și circa 7 l de apă conținută în sucurile tubului digestiv și ale glandelor sale anexe), din care se elimină prin fecale sub 200 ml. La nivelul stomacului se absoarbe o cantitate redusă de apă.

Absorbția Na^+. Secrețiile din lumenul intestinal conțin circa 20—30 g de Na, la care se adaugă circa 5—8 g de sodiu de origine alimentară. De aici rezultă că intestinul subțire absoarbe zilnic circa 25—35 g de Na, ceea ce reprezintă aproximativ 1/7 din cantitatea totală a Na corporal. Dacă secrețiile din lumenul intestinal ar fi eliminate prin fecale, cum se întâmplă în cazul diareelor extreme (de exemplu, holera), rezervele de Na ale organismului ar putea fi epuizate în câteva ore.

O cantitate de Na difuzează în/sau din lumenul intestinal, în funcție de gradientul de concentrație al Na (v. fig. 276). Na^+ este *transportat activ* din lumenul intestinului subțire și al colonului, cu ajutorul pompelor localizate pe pereții laterali și bazali ai enterocitelor. La nivelul jejunului și a ileonului acest transport e facilitat de aldosteron.

În intestinul subțire transportul activ al Na^+ este *cuplat cu transportul glucozei, aminoacizilor* și a altor substanțe (v. fig. 276). Pe de altă parte, *prezența glucozei în lumenul intestinal, facilitează absorbția* Na^+. Aceasta este explicația fiziologică a *tratamentului medical cu soluțiile de NaCl care conțin și glucoză*, administrate oral, care se aplică subiecților, care au pierdut cantități mari de Na^+ și apă, ca urmare a diareei.

Acest tratament s-a dovedit eficace în tratarea holerei — o boală asociată cu diaree foarte severă, care poate deveni fatală.

Absorbția K^{++}. Potasiul *se absoarbe activ* la nivelul intestinului, dar există și un *proces de secreție pasivă* prin procesul difuziei. Mucoasa colonului se comportă cu K^+ într-o manieră asemănătoare procesului, care determină secreția pasivă a K^+ la nivelul nefronului: *în cazul unei diete normale*, K^+ este pompat din lichiinterstițial în interiorul enterocitului, prin Na^+—K^+—ATP-ază (pompa de Na) localizată pe pereții laterali și bazali ai enterocitelor. Ca urmare se produce creșterea concentrației K^+ intracelular, care va fi atras în colon, datorită faptului că potențialul transmembranar de pe membrana luminală a celulei colice este mai mic comparativ cu membrana din zona bazolaterală a celulei.

Când se consumă cantități mărite de K^+, se intensifică secreția de *aldosteron*, care va intensifica secreția K^+ în lumenul colonului. Aceasta se realizează, printre altele, datorită *intensificării sintezei pompelor Na^+—K^+—ATP-azice* din zona bazolaterală a membranelor enterocitelor, urmată de creșterea concentrației intracelulare a K^+ și a difuziei pasive a acestui ion în colon.

Absorbția Ca^{++}. Absorbția calciului se produce în proporție de 30—80%. Transportul activ al Ca^{++}, din lumenul intestinal, are loc, îndeosebi, în segmentele superioare ale intestinului subțire. O cantitate redusă de Ca^{++} se absoarbe *prin difuzie pasivă*.

Transportul activ este facilitat de *hormonul vitamina D*, care *induce sinteza* la nivelul celulei enterocitului a unei *proteine fixatoare de calciu*. Rata de producere a acestui hormon crește odată cu scăderea calcemiei. În felul acesta absorbția calciului se autoreglează în conformitate cu necesitățile organismului.

Absorbția Ca^{++} este *facilitată de proteine* și *inhibată de fosfați* și *oxalați* cu care formează săruri insolubile. Proteinele facilitează și absorbția magneziului.

Absorbția fierului. La adult, pierderile corporale în fier sunt relativ mici și nu există sisteme speciale de control. În general, rezervele corporale în fier sunt reglate prin modificările ratei de absorbție ale fierului la nivelul intestinului. La europeni și americani cantitatea de fier ingerată zilnic este de circa 20 mg, dar cantitatea care va fi absorbită este egală cu pierderile.

Fierul se absoarbe mai ușor sub formă feroasă (Fe^{2+}), în timp ce în produsele alimentare el se găsește sub formă ferică (Fe^{3+}). Sub acțiunea sucului gastric, în special a HCl, fierul este dizolvat, ceea ce permite formarea unor compuși solubili, care sub acțiunea acidului ascorbic și a altor substanțe reduc fierul la forma Fe^{2+}. Importanța proceselor care au loc la nivelul stomacului, rezultă din faptul că *după gastrectomii, pot apărea anemii* din cauza lipsei fierului. Diverși factori din dietă pot afecta absorbția fierului. De exemplu, acidul fitic din cereale reacționează cu fierul formând compuși insolubili. Același rezultat se obține și în urma reacției cu fosfați și oxalați. De asemenea, *sucul pancreatic inhibă absorbția fierului.*

Majoritatea fierului se absoarbe în partea superioară a intestinului subțire. Celulele mucoasei duodenale și ale jejunului conțin un *transportor intracelular al fierului.* De pe transportor o parte din fier pătrunde

în mitocondrii, iar restul este împărțit între *apoferitinină*, o proteină globulară din celulele mucoasei și *transferina*, un polipeptid plasmatic, transportor al Fe. Apoferitina, care se găsește și în alte numeroase țesuturi, se combină cu Fe, formând *feritina* (fig. 281). Fe legat de feritina din celulele intestinale se pierde prin fecale, o dată cu descuamarea celulelor mucoasei la sfârșitul ciclului vital.

Molecula de feritină poate conține circa 4 500 atomi de Fe, reprezentând forma principală de depozit al Fe în țesuturi alături de hemosiderină. Moleculele de feritină din membranele lisosomale se pot agrega formând depozite care conțin circa 50% Fe. Aceste depozite se numesc *hemosiderină*. Feritina se află și în plasmă, dar majoritatea Fe circulant este transportat de transferină. 70% din Fe se află în hemoglobină, 3% în mioglobină iar restul în feritină.

Absorbția Fe la nivelul intestinului este intensificată atunci când rezervele de Fe din corp sunt diminuate sau când eritropoieza este intensificată și invers. În deficit de Fe concentrația transferinei din plasmă crește, iar gradul de saturare a ei cu Fe diminuează (v. fig. 281). În aceste condiții, de pe transportorul intracelular al Fe se deplasează mai mult Fe spre transferină, iar cantitatea de Fe care se leagă de apoferitină diminuează. Cantitatea feritinei din mucoasă scade, ceea ce va determina pierderea unor cantități mai reduse de Fe prin mucoasă, cu ocazia descuamărilor celulelor mucoasei. Din contră, în prezența unui exces de Fe, cantitatea transferinei circulante scade, iar saturarea ei cu Fe, e mărită. În aceste situații cantitatea de Fe de pe transportor este orientată, în special, spre apoferitină, depozitele de feritină se măresc, ceea ce va determina, ca în timpul descuamărilor celulelor mucoasei, să se piardă mai mult Fe prin materiile fecale. Datele recente au arătat că, *în prezența unor cantități mărite de Fe, se intensifică sinteza apoferitinei*. Aceasta reprezintă unul din puținele mecanisme de control al concentrației Fe.

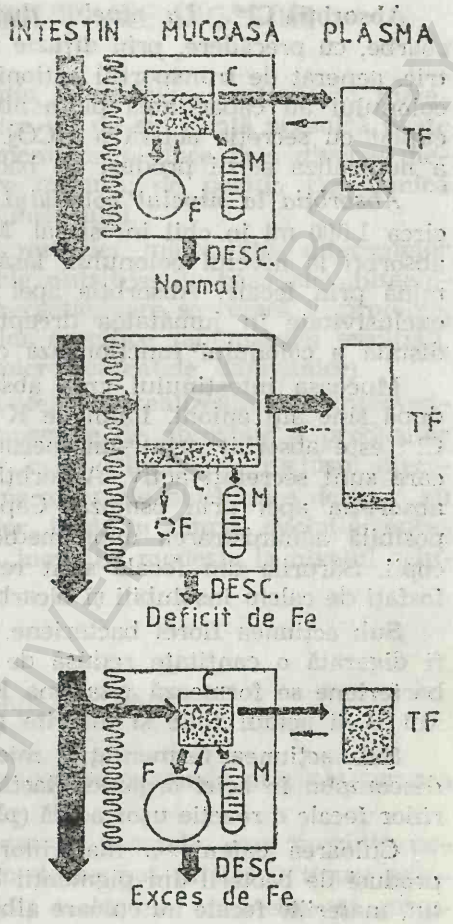


Fig. 281. Reprezentarea schematică a controlului absorbției Fe la nivelul mucoasei intestinale:

C — transportor intracelular de Fe; *F* — feritină; *M* — mitocondria; *TF* — transferină plasmatică. Grosimea săgeților negre este proporțională cu mișcarea Fe dintr-un compartiment în altul. Punctele din *C* și *TF* indică gradul de saturare cu Fe. Celulele mucoasei se descuamează (*DESC*) în lumenul intestinal și cu cât ele vor conține mai multă feritină, cu atât se va pierde mai mult Fe prin materiile fecale.

Absorbția Cl^-. *La nivelul duodenului și al jejunului,* Cl^- se absoarbe, cu precădere, *prin difuzie pasivă,* ca urmare a gradientului electric, generat de transportul cationilor. Celulele epiteliale ale ileonului și colonului au capacitatea de a absorbi activ Cl^-, printr-un mecanism cuplat cu secreția activă a HCO_3. Prin acest mecanism este posibil de a neutraliza acizii produși de bacterii, în special, la nivelul colonului.

Absorbția la nivelul colonului. Într-o zi pătrund în intestinul gros circa 1 500 ml în chil intestinal. Majoritatea apei și a electroliților sunt absorbți la nivelul colonului, lăsând circa 200 ml de lichid ce se elimină prin fecale. Absorbția apei și a electroliților are loc aproape în exclusivitate în jumătatea dreaptă a colonului, în timp ce porțiunea distală a colonului funcționează ca rezervor (loc de depozit).

Mucoasa intestinului gros absoarbe în mod activ Na, care atrage după sine alți anioni. Ionul de K este îndeosebi secretat. De asemenea, Cl^- este absorbit printr-un mecanism activ, în schimb ionic cu HCO_3, care sunt secretați activ. Absorbția Na și a anionilor atrage după sine absorbția apei prin osmoză. Capacitatea absorbantă a colonului face posibilă administrarea unor medicamente pe cale rectală, îndeosebi la copii. Sărurile din fecale sunt reprezentate aproape în întregime prin fosfați de calciu insolubili și bicarbonați.

Sub acțiunea florei bacteriene, îndeosebi în colonul absorbant, poate fi digerată o cantitate redusă de celuloză. Tot ca urmare a activității bacteriene se formează vitamina K, un număr de vitamine din complexul B și acidul folic și diferite gaze, în special CO_2, H_2 și metan.

Sub acțiunea fermentației microbiene glucidele ajunse în colon se descompun în acizi organici (lactic, butiric, acetic), care imprimă materiilor fecale o reacție ușor acidă (*p*H 5—7).

Culoarea cafenie a materiilor fecale se datorează unor pigmenți, produși de bacterii din pigmenții biliari. Când bila nu se varsă în intestin, materiile fecale au culoare albă.

Microorganismele anaerobe, care întrețin procesele de putrefacție din colon, produc decarboxilarea aminoacizilor, dând naștere unor produși cu potențial toxic cum ar fi histamina, tiramina. Tot microorganismele transformă triptofanul în indol și scatol, care, alături de mercaptan și hidrogen sulfurat, conferă în mare măsură mirosul caracteristic materiilor fecale. Acest miros depinde de natura bacteriilor.

În colon se formează și amoniac, care ajunge la ficat unde este transformat în uree. În insuficiență hepatică pot apărea simptome neurologice (encefalopatia hepatică), datorită efectului toxic al amoniacului.

Materiile fecale care se elimină conțin circa 75% apă și 25% reziduu, format din microbi (30%), circa 5% lipide, proteine 2—3%, substanțe anorganice 10—20% și circa 30% reprezentate prin fibre vegetale nedigerate, țesut conjunctiv nedigerat, celule epiteliale descuamate, mucus, sucuri digestive deshidratate. Compoziția materiilor este relativ independentă de natura regimului alimentar, deoarece o mare parte din masa fecală este de origine nealimentară. Acesta este motivul pentru care materiile fecale continuă să se elimine și după inaniție de lungă durată.

21.3. UNELE PARTICULARITĂȚI ALE DIGESTIEI

Nutriția presupune *ingestia, digestia, absorbția* și *asimilarea* materiilor nutritive. Sub aspect practic, orice tip de substanță organică poate fi utilizat ca aliment. Procurarea alimentelor se face prin diverse mecanisme, care depind, într-o oarecare măsură, de poziția taxonomică a animalului și, îndeosebi, de natura alimentului.

La nivelul celular și biochimic al nutriției, majoritatea diferențelor dispar, predominând unitatea. Cerințele nutritive de bază ale animalelor sunt universale atât sub aspect energetic, care se referă la proteine, lipide și glucide, cât și al substanțelor specifice (aminoacizii esențiali, acizii grași esențiali, vitaminele și microelementele anorganice).

În tot regnul animal digestia alimentelor se realizează *prin* intervenția *aceluiași tip de enzime,* iar mecanismele de absorbție a produșilor de digestie prin membranele celulelor, care delimitează tractusul digestiv, *sunt aceleași.* În aparență, toate mecanismele biochimice de bază au apărut în timpul evoluției procariotelor, încât în timpul evoluției eucariotelor și al metazoarelor s-au adus „inovații" modeste la nivelul celular și biochimic.

21.3.1. TRATAMENT MECANIC

La animalele macrofage procesul digestiei cuprinde atât prelucrarea mecanică cât și chimică a alimentelor.

Pentru triturarea alimentelor de natură vegetală, care prezintă pereți groși de celuloză, la diverse animale se pot întâlni 3 tipuri principale de „dispozitive" (R a m s a y): *1)* moluștele amfineure și gasteropodele utilizează *radula,* prevăzută cu numeroși dinți chitinizați care se înlocuiesc ușor, cu ajutorul cărora rad particulele mici de hrană, desprinse din plantă; *2)* insectele (lăcustele, etc.) utilizează *mandibulele* la tăiere și sfărâmare; *3) dinții molari zimțați,* cu ajutorul cărora mamiferele ierbivore sfarmă pereții de celuloză.

Există și alte structuri de organe utilizate la sfărâmarea celulozei. Astfel, gura unor insecte apare sub forma unor *stilete* utilizate pentru punctia peretelui celular și scurgerea conținutului; *lanterna lui Aristotel* a echinodermelor, constituie un organ de măcinare eficace.

Prelucrarea mecanică a alimentelor continuă și în interiorul corpului. În general, toate sistemele digestive sunt prevăzute cu musculatură care poate prezenta o mare specializare. Aceste zone musculare specializate sunt ajutate de unele suprafețe rigide. La unele animale, suprafețele rigide sunt reprezentate prin pietre sau nisip, ingerate o dată cu alimentele *(pipota* unor păsări și reptile); alteori apar în stomac concrețiuni calcaroase, care îndeplinesc aceeași funcție *(gastroliții* de la raci), sau apar zone chitinizate în segmentul superior al intestinului *(„râșnița" gastrică* de la rac sau unele moluște).

21.3.2. DEPLASAREA CONȚINUTULUI INTESTINAL

Forța de propulsie este totdeauna asigurată de mișcările cililor sau de musculatura proprie a tubului digestiv. O excepție prezintă nematelminții, la care motilitatea tubului digestiv și locomoția sunt asigurate de aceeași musculatură somatică.

La animalele care ingeră o hrană voluminoasă sau rigidă mișcarea cililor prezintă importanță redusă. La aceste animale sunt bine dezvoltate straturile musculare din pereții tubului digestiv (anelidele, moluștele, echinodermele, artropodele și vertebratele, cu excepția larvelor de *Petromizontes* și a mormolocilor de broască).

Trecerea de la transportul ciliar la cel muscular se observă bine în cadrul moluștelor (fig. 282). Speciile microfage (amfineurele, majoritatea lamelibranhiatelor, unele gasteropode) prezintă, îndeosebi, mișcări ciliare, activitatea musculară fiind limitată la stomac, unde îndeplinește funcția de umplere și golire a diverticulelor digestive. Speciile macrofage prezintă o musculatură bine dezvoltată pe tot traseul tubului digestiv.

Musculatura tubului digestiv poate fi, uneori, striată (unele moluște, artropode, unii pești, cum e cazul peștelui Tinca).

Activitatea spontană a mușchilor tubului digestiv este caracteristică nu numai vertebratelor, ci și moluștelor, echinodermelor și artropodelor.

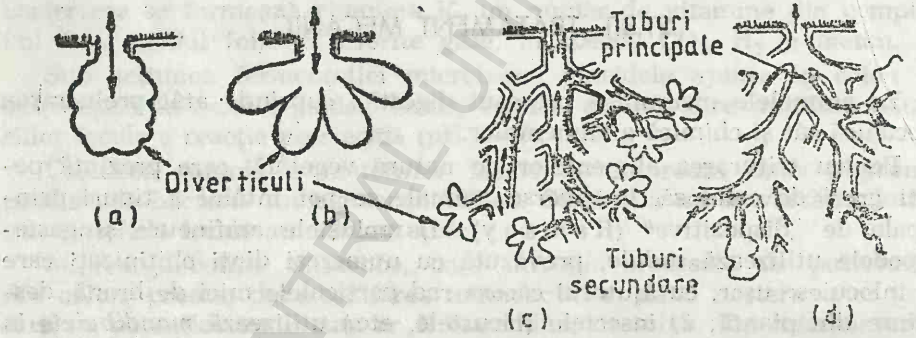


Fig. 282. Tipuri de diverticuli digestivi prezenți la lamelibranhiate:
a — un tip primitiv observat frecvent la multe larve de lamelibranhiate; *b* — la fel, observat la septibranhiate și la unele lamelibranhiate și diverticuli mari de la *Nuculanidae*; *c* — la majoritatea eulamelibranhiatelor; *d* — *Nuculidae*. Săgețile la ambele capete semnifică mișcări musculare; săgețile la un capăt — mișcări ciliate (după H o a r).

21.3.3. DIGESTIA CHIMICĂ

Digestia intracelulară. Digestia intracelulară, în sens strict, o găsim numai la protozoare și spongieri. La alte grupe de animale digestia intracelulară coexistă sau este complet înlocuită cu digestia extracelulară. În cazul digestiei intracelulare, protoplasma animalelor unicelulare *captează hrana* din mediul extracelular *prin fagocitoză sau pinocitoză*, o digeră la nivelul vacuolei digestive, după care membrana vacuolei se dizolvă, iar produșii de digestie pătrund în citoplasmă. Enzimele

hidrolitice sunt cantonate în lizozomi, care fuzionează cu membrana vacuolei digestive, aliminând enzimele în interiorul veziculei digestive.

Digestia intracelulară combinată cu digestia extracelulară este caracteristică celenteratelor, platelminților, nemerțienilor, anelidelor, moluștelor etc.

Mărimea alimentului nu reprezintă totdeauna un obstacol în calea digestiei intracelulare. De exemplu, planaria *Orthodemus terrestris* își evaginează faringele, pe care îl aplică pe melcii fără cochilie, dezintegrând corpul prăzii printr-o puternică forță de sucțiune, ajutată de proteazele secretate de celulele acidofile ale faringelui. Particulele fine, erodate în acest mod, sunt aspirate în intestin și absorbite ulterior prin fagocitoză.

Digestia extraintestinală se găsește și la alte grupe de nevertebrate, care poate fi combinată cu digestia intra- sau/și extracelulară. De exemplu, unii păianjeni *elimină proteazele* în animalul pradă, după care aspiră substanțele semidigerate, în vederea digestiei ulterioare, care este parțial intracelulară. Unele echinoderme și insecte *(Dytiscus)* prezintă, de asemenea, digestie extraintestinală, dar la aceste animale fazele finale ale digestiei, care au loc în interiorul corpului, sunt extracelulare.

La un număr redus de animale, digestia intracelulară este legată, parțial, de *fagocitoză exagerată*. De exemplu, la lamelibranhiate sau echinoderme există o multitudine de *amebocite vagabonde* sau *fagocite*, care migrează din corp în tubul digestiv, captează hrana, pe care o transportă în corpul animalului, unde o digeră, transferând produșii finali ai digestiei altor celule corporale.

La echinoderme, P e q u i g n a t (1966) a descris un mod curios de *„digestie tegumentară"*. Ea depinde de *migrarea celomocitelor* pe suprafața animalului, unde secretă enzime hidrolitice care, împreună cu secrețiile epidermei, realizează o digestie parțială a alimentelor. Produsele digerate sunt absorbite direct prin epidermă sau transportate prin intestin.

Digestia extracelulară. Noi căi de evoluție au fost deschise organismelor care secretau sucurile digestive peste alimentele mai complexe și mai voluminoase. Digestia poate avea loc mult mai rapid și este necesar mai puțin timp acordat nutriției. Aceste avantaje nu ar fi putut apărea fără o diferențiere anatomică a tubului digestiv, deschis la ambele capete. Animalele inferioare, cum sunt celenteratele, la care anusul lipsește, nu și-au dezvoltat zone specializate în depozitare, digestie și absorbție a nutrimentelor, sau pentru evacuarea resturilor nedigerate. De asemenea, animalele prevăzute numai cu digestie intracelulară nu și-au realizat o specializare a tipurilor de celule. De regulă, celulele lor digestive conțin toate tipurile de enzime și, de asemenea, nu conțin glande speciale destinate digestiei glucidelor, proteinelor sau altor tipuri de alimente.

21.3.3.1. ENZIMELE TUBULUI DIGESTIV

La unele grupe de animale *glandele din cavitatea bucală* pot avea și alte funcții decât cele descrise la mamifere. De exemplu, unele insecte hematofage și lipitoarea, produc o *substanță anticoagulantă*. Unele

gasteropode carnivore *secretă un acid puternic*, care dizolvă cochilia prăzii. Glandele bucale ale unor batracieni și reptile secretă unele enzime care sunt constituenți ai veninului. De exemplu, *fosforilaza viperelor* hidrolizează lecitina, generând un *agent hemolitic* foarte puternic, lizolecitina. Alți șerpi veninoși produc enzime proteolitice, care acționează ca și tromboplastina, provocând *coagularea intravasculară*.

Toate *animalele cu digestia extraintestinală secretă, prin cavitatea bucală, enzime proteolitice*, care vor fluidifica materialul care va fi aspirat în tubul digestiv.

Spre deosebire de vertebrate, la nevertebrate aceeași arie glandulară produce un complex de enzime digestive diferite. De exemplu, *hepatopancreasul* crustaceilor *secretă enzime* pentru toate principiile alimentare, *absoarbe nutrimentele* digerate și *depozitează* lipidele, glucidele și, probabil, proteinele și mineralele. Aceleași funcții multiple sunt îndeplinite și de enteronul celenteratelor, cecumul piloric al stelei de mare, sau cecumul digestiv de la *Amphioxus*.

Unele nevertebrate mai specializate (insectele și cefalopodele) au dobândit o separare parțială a zonelor implicate în secreție, de zonele implicate în absorbție. De exemplu, la *Octopus* există 2 glande diferite, denumite „pancreas" și „ficat", care secretă enzimele lor în stomac și cec unde se desfășoară digestia treptată a alimentelor. Digestia poate avea loc și la nivelul ficatului. La *Loligo*, dar nu și la *Octopus*, absorbția nu se realizează prin glandele digestive.

Carbohidrazele. Vertebratele posedă un număr limitat de enzime glicolitice, comparativ cu nevertebratele. De exemplu, *celuloza* a fost descoperită la reprezentanții tuturor încrengăturilor cu excepția cordatelor. Moluștele, și în special insectele, cuprind multe specii care pot digera celuloza, lichenina, xilan, hemiceluloze, pectina ca și chitina. Chitina este un polibaharid care intră în alcătuirea exoscheletului artropodelor. De exemplu, unele insecte care se hrănesc cu plante lemnoase „pulverizează" celulele vegetale, după care digeră numai *amidonul* și alte glucide conținute în celulă, în timp ce celuloza nu poate fi utilizată *(Lyctidae)*: alte grupe de insecte conțin *hemicelulaze (Scolytidae)* și *celulaze (Cerambicidae* și *Anobiidae)*, care hidrolizează enzimatic materialul lemnos.

Termitele inferioare digeră celuloza cu ajutorul *organismelor simbionte*, care trăiesc în porțiunea terminală a intestinului, o situație pe care o găsim la vertebrate cu digestie microbiană postgastrică a celulozei. Specii de *Macroterminae*, care se hrănesc cu fungi, obțin echipamentul enzimatic, necesar digestiei celulozei parțial din fungile consumate și parțial din secrețiile glandelor salivare și ale epiteliului intestinului mijlociu.

21.3.4. DIGESTIA CU AJUTORUL ORGANISMELOR SIMBIONTE

Stomacul rumegătoarelor reprezintă cel mai specializat organ pentru digestia alimentelor vegetale (fig. 283, 284). Porțiunea anterioară a stomacului (reticulorumenul) formează o enormă *cameră de fermentație* (la cornute ocupă circa 15% din greutatea corpului), în care bacteriile și protozoarele reduc celuloza și alte glucide în forme asimilabile.

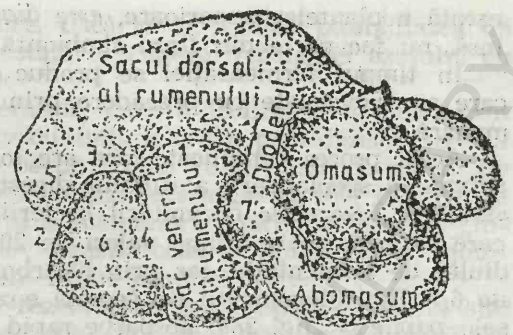


Fig. 283. Stomacul de bou văzut din partea dreaptă:
Es — esofag; 7 — pilor; celelalte numerele indică diverticule ale rumenului (după G o o d m a n).

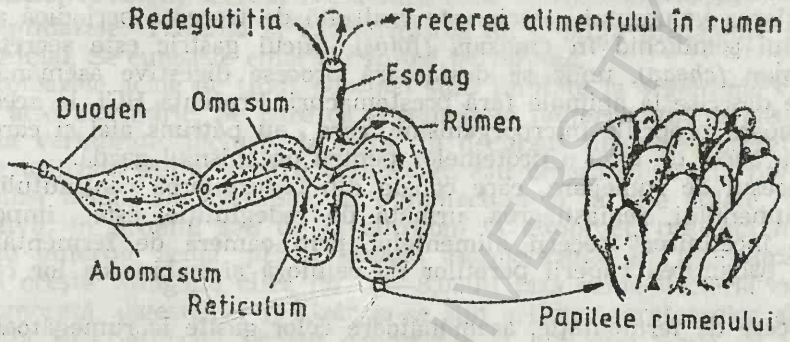


Fig. 284. Stomacul rumegătoarelor, cu indicarea căilor de deplasare a alimentelor (după H o a r).

Bacteriile celulozolitice sunt cele mai importante, protozoarele având un rol secundar. Bacteriile sunt anaerobe sau facultativ anaerobe, specializate în digerarea anumitor glucide. Sub acțiunea lor se eliberează o multitudine de acizi (acetic, formic, propionic, butiric etc.) în funcție de celuloza și alte glucide prezente în dietă. Acești acizi sunt absorbiți de gazdă direct din rumen, după care suferă diverse transformări metabolice.

Glucoza, care rezultă la nivelul reticulorumentului, este utilizată, în special, de microorganisme, glucoza din sângele animalului gazdă, fiind sintetizată din acidul propionic, absorbit la nivelul reticulorumenului. Din această cauză glicemia la rumegătoare are valori relativ mici, comparativ cu alte mamifere.

Aminoacizii, care rezultă din digestia proteinelor sub acțiunea proteazelor bacteriene, pot fi absorbiți prin papilele rumenului, dar ei nu sunt utilizați cu precădere de către microorganisme în vederea creșterii și înmulțirii lor.

Microorganismele din rumen *pot utiliza ureea și amoniacul pentru proteinosinteză.* Ureea produsă în ficatul gazdei, revine în reticulorumen prin intermediul salivei sau prin difuzie din sânge.

De asemenea, *microorganismele sintetizează diferite vitamine,* în special din grupa B, care pot fi utilizate de gazdă. Vitaminele, care trebuiesc asigurate prin alimentație, sunt în special A și D.

Unii componenți structurali ai plantelor sunt rezistenți la acțiunea bacteriilor. De exemplu *lignina,* care poate reprezenta 25% din greutatea

uscată a plantelor superioare, *este digerată* sub acțiunea *fungilor*, care, însă, nu fac parte din flora simbiontă a stomacului rumegătoarelor.

În timpul fermentației se produc cantități mari de CO_2 și metan, care sunt evacuate cu precădere prin eructație și parțial, pe cale pulmonară.

Acest proces complicat, care are loc în camera de fermentație, presupune o specializare a tubului digestiv și menținerea condițiilor constante și favorabile dezvoltării bacteriilor. Secreția abundentă de salivă, care la vacă poate atinge valori de 200 litri/zi, menține fluiditatea mediului de fermentație, iar prin bicarbonați, menține *pH* în jurul valorii de 6,7. Reticulorumenul nu secretă enzime digestive, dar prin numeroasele *papile* (v. fig. 284) absoarbe rapid acizii rezultați, evitând inhibarea dezvoltării bacteriilor.

Reglarea volumului gastric este realizată de trecerea periodică a materialului semilichid în *omasum (foios)*. Sucul gastric este secretat în *abomasum (cheag)*, unde se desfășoară procese digestive asemănătoare cu cele descrise la animale fără prestomacuri. Prezența HCl, la acest nivel, omoară propriile microorganisme, care au pătruns aici și care vor servi ca sursă de bază a proteinelor pentru organismul gazdă.

Procesul de rumegare, care constă din regurgitarea conținutului reticulorumenului, remasticarea, urmată de redeglutiție, este important pentru încetinirea trecerii alimentelor prin camera de fermentație și pentru asigurarea ruperii pereților de celuloză și îmbinarea lor cu salivă.

Procese de fermentație, asemănătoare celor găsite la rumegătoare, se întâlnesc și la alte grupe de animale. Fermentații gastrice găsim și în stomacul lărgit al hipopotamului, sau în stomacul puternic alungit al cangurului.

Fermentația microbiană are loc și *la nivelul intestinului gros* nu numai la animalele erbivore ci la toate maniferele, inclusiv la om. Chiar și la câine apar, la nivelul colonului, cantități mari de acizi grași, care se absorb în sânge.

Fermentația poate prezenta o mare importanță și la animale mai puțin specializate în consumul plantelor ierboase, cum este cazul *porcului* sau *șobolanului*. La aceste specii, 1/3—1/4 din fibrele plantelor ingerate pot fi degerate prin *fermentația microbiană*, care se desfășoară, în special, în colon și cec.

Multe ierbivore *(calul)* s-au specializat în această direcție prin *supradimensionarea colonului și cecumului*, mărind în felul acesta dimensiunea camerei de fermentație.

La alte ierbivore, cum este cazul iepurelui, fermentația se desfășoară atât la nivelul stomacului, cât și a intestinului gros. Iepurele, deci, reprezintă o formă intermediară între erbivore, care prezintă *digestie microbiană postgastrică* și rumegătoare, cu *digestie pregastrică*, prin organisme simbionte.

Coprofagia este un fenomen fiziologic înrudit, care se întâlnește printre rozătoare și iepuri. Iepurele produce 2 feluri de materii fecale: unele tari, pe care le elimină ziua, și care nu sunt consumate, și altele moi, formate în cec, pe care le elimină noaptea și le consumă, uneori direct din anus. Aceste fecale moi sunt acoperite cu un strat gelatinos format îndeosebi din bacterii. Materiile fecale reînghițite sunt reținute în fundul (fornixul) stomacului, unde se desfășoară fermentația glucidelor și

formarea acidului lactic. La iepure, dacă se împiedică posibilitatea de a-şi consuma fecalele moi, se constată o scădere a balanţei azotului cu 50% (Moir).

Lipazele. Se consideră că esterazele, care hidrolizează lipidele, sunt mai puţin diversificate, comparativ cu amilazele sau peptidazele. Această afirmaţie se baza pe studii făcute pe un număr relativ mic de specii. De exemplu, molia cerii *Galleria* poate utiliza ceara de albină, ca urmare a acţiunii combinate a bacteriilor şi a enzimelor proprii. La pasărea „indicatorul albinelor" genul *Indicator,* digestia cerii se realizează cu ajutorul microflorei intestinale şi nu prin enzime proprii.

Copepodele netropicale depun rezervele sale de lipici îndeosebi sub formă de ceară. Pancreasul unor peşti care consumă aceste copepode (sardinele, heringii) secretă o esterază care hidrolizează ceara.

Peptidazele. *Tripsina* şi *chimotripsina* au o largă răspândire în regnul animal. Se cunoaşte chiar o *tripsină bacteriană.*

Proteazele acide de tipul *pepsinei* sunt limitate la organisme care secretă acid clorhidric. Se pare că pepsinele şi *labfermentul* se găsesc numai la vertebrate, inclusiv la peşti. În decursul filogeniei, secreţia HCl a fost utilizată iniţial pentru capturarea sau omorârea prăzii, precedând hidroliza acidă. De exemplu, la *Paramecium* şi la alte ciliate, vacuola digestivă, în drumul său de la citostom la citoproct, prezintă iniţial o reacţie puternic acidă, *p*H-ul putând ajunge până la 1,4, după care *p*H-ul creşte, atingând cifra de 7,5—8,0. În faza acidă bacteria este numai omorâtă, digestia ei realizându-se sub acţiunea proteazelor alcaline. Secreţia HCl, utilizată pentru capturarea şi hidroliza acidă au fost legate între ele într-un stadiu relativ timpuriu, prin proteaze acide.

Digestia unor scleroproteine cum ar fi cheratina, proteinele fibroase (mătase), poate avea loc numai la unele insecte.

21.3.5. MECANISMUL DE TRANSPORT

Fagocitoza şi pinocitoza prezintă o importanţă deosebită la formele inferioare. Aceste mecanisme permit, de exemplu, lamelibranhiatelor şi echinodermelor de a digera particule alimentare (diatomee), care sunt prea mari pentru a putea pătrunde în diverticolele tubului digestiv.

Unele protozoare sau endoparaziţi lipsiţi de tub digestiv pot capta substanţele nutritive din mediul înconjurător prin *absorbţie tegumentară.*

La protozoare şi alte nevertebrate, care trăiesc liber, s-a pus în evidenţă capacitatea de a capta moleculele mici, cum ar fi aminoacizii sau monozaharidele din soluţii foarte diluate, împotriva gradientului de concentraţie, prin **mecanismul transportului activ,** care necesită prezenţa ionilor în mediul extern.

La peşti sau batracieni, care au fost mai intens studiaţi, s-a constatat că *absorbţia* gastrointestinală a nutrimentelor, se realizează prin **mecanismele transportului pasiv sau activ,** foarte similare celor descrise la mamifere.

Referitor la procesul de **difuzie pasivă,** pentru a asigura gradientul de concentraţie indicăm două modalităţi utilizate la diferite organisime: *1)* prima se referă la *absorbţia acizilor graşi volatili şi a amoniacului* din stomacul rumegătoarelor. Aceste substanţe, apărute în rumen prin procese fermentative, difuzează uşor în capilarele sangvine şi sunt rapid

metabolizate, încât gradientul de difuzie se menține continuu ridicat; 2) al doilea procedeu îl găsim la insecte, la care hemolina conține dizaharidul *trehaloza* și glucoza. La lăcusta *Schistocerca gregoria* absorbția glucozei din cecum și porțiunea anterioară a intestinului median este legată de transformarea glucozei în trehaloză de către corpii grași, plasați strategic în scopul convertirii rapide a glucozei în dizaharid; procesul nu este afectat de inhibitori metabolici, ceea ce denotă că nu este vorba de un transport activ.

Multe insecte și unii polichеți posedă un filtru molecular, membrana **peritrofică** ce învelește masa alimentară de la nivelul intestinului mijlociu și partea anterioară a celui posterior, separând epiteliul intestinal de masa alimentară. Această structură foarte fină (sub 0,5 μm), compusă din chitină și cantități mici de proteină, poate fi străbătută ușor de enzimele digestive și moleculele simple, rezultate din procesele digestive. Ea are un rol *de protecție* a epiteliului intestinal, asemănător cu mucusul secretat de multe animale.

21.3.6. COORDONAREA ACTIVITĂȚII DIGESTIVE

La multe nevertebrate, în special la cele care își procură hrana prin filtrare, digestia se desfășoară în mod continuu. La aceste animale sistemele de control sunt mai slab dezvoltate. De exemplu, la celenterate, secreția peptidazelor extracelulare este stimulată de prezența alimentelor și inhibată de lipsa lor. La animalele inferioare sistemele reglatoare controlează, îndeosebi, motilitatea tubului digestiv și mai puțin reglarea secrețiilor digestive.

După Campbell, la toate vertebratele inferioare anurelor nervul vag are un efect inhibitor asupra motilității tubului digestiv, deci, un efect invers celui descris la mamifere. La nevertebrate și la vertebratele inferioare nu s-a evidențiat un control nervos al secrețiilor digestive; SN vegetativ controlează numai funcția motorie a tubului digestiv.

Substanțe de tip gastrin/CCK-like au fost descrise la celenterate, moluște, artropode, protocordate și anelide, având un rol nervos și nu endocrin.

Peptide CCK-like au fost evidențiate în SNC și în intestinul celor mai primitive vertebrate. Substanțe gastrin-like au apărut mai târziu, fiind prezente la teleosteeni, dar nu și la ciclostomi.

În intestinul insectelor s-a evidențiat substanța PP, GRP, VIP, somatostatina, beta-endorfina.

CAPITOLUL 22

RESPIRAȚIA

Ca funcție vitală a organismelor vii, respirația reprezintă ansamblul fenomenelor fizice și chimice prin care se asigură schimburile de gaze între organism și mediu, necesare proceselor de oxidare tisulară. Con-

sumul de O_2 și eliminarea de CO_2 este o funcție comună tuturor organismelor vii. Cu mici excepții, viața este posibilă numai în prezența, îndeosebi a oxigenului, sub o formă abordabilă. Accesul său către celulă se face diferențiat, în funcție de poziția pe scara evoluției filogenetice, de la simpla difuziune membranară în cazul animalelor inferioare, la transportul și schimbul gazos realizat cu ajutorul unor structuri diferențiate, la animalele superioare. La mamifere și om actul complex al respirației se realizează în 3 etape: *pulmonară, sanguină* și *tisulară*, cu participarea căilor aeriene și plămânilor, pe de o parte, și a pompei cardiace pe de alta. Ramificațiile celor două sisteme de pompare se apropie la nivelul parenchimului pulmonar, aerul și sângele fiind separate doar de membrana alveolo-capilară.

22.1. VENTILAȚIA PULMONARĂ

Acest proces fiziologic reprezintă pătrunderea și ieșirea aerului din plămâni, prin inspirație și, respectiv, expirație, în vederea menținerii compoziției constante a aerului alveolar.

Aerul intră și iese din plămâni datorită diferenței de presiune, ce se creează între aerul atmosferic și interiorul plămânilor, ca urmare a variației de volum a cutiei toracice.

Factorii care contribuie la ventilația pulmonară sunt: *1) mișcările de expansiune* (inspirație) și retracție (expirație) ale cuștii toracice; *2) presiunea negativă interpleurală* și tracțiunea hidraulică; *3) elasticitatea plămânilor*, care îi conferă posibilitatea de a urma în mod pasiv pereții toracelui, și *elasticitatea toracelui*, care îi permite revenirea la forma inițială, după ce contracția mușchilor inspiratori a încetat.

22.1.1. MECANICA RESPIRAȚIEI

Inspirația. Constă în deplasarea aerului atmosferic în plămâni și se realizează printr-un *mecanism activ*, prin contracția mușchilor inspiratori care produc mărirea tuturor diametrelor cutiei toracice.

Diametrul vertical (longitudinal) al cutiei toracice crește prin contracția mușchiului *diafragm*. În repaus diafragmul are forma unei cupole cu convexitatea în sus, iar în timpul contracției coboară și se aplatizează, presând asupra viscerelor care, la rândul lor, vor exercita o presiune laterală asupra rebordurilor ultimelor coaste (fig. 285). În felul acesta contracția diafragmului mărește nu numai diametrul longitudinal al cutiei toracice, ci și circumferința bazei acesteia.

Suprafața mare a diafragmului, de circa 270 cm^2, face ca prin coborârea sa cu un cm să se producă o mărire a cavității toracice cu circa 300 ml, ceea ce reprezintă 60% din volumul aerului curent. În fiecare inspirație diafragmul coboară cu 1,2—1,5 cm, iar

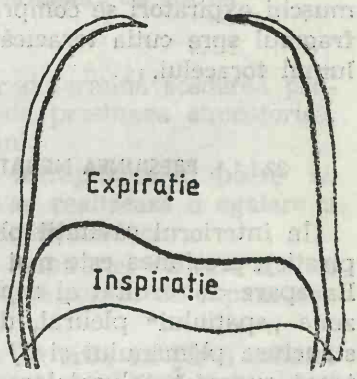


Fig. 285. Rolul diafragmului în modificarea dimensiunilor cutiei toracice.

în cursul inspirațiilor profunde coborârea poate atinge 10 cm. Paralizia diafragmului prin secționarea nervului frenic, produce moartea prin asfixie.

Diametrul antero-posterior și transversal se mărește, fapt ce se realizează prin contracția mușchilor inspiratori, care au ca punct fix centura scapulară, iar inserția mobilă pe coaste. Scurtarea fibrelor musculare ridică coastele și le proiectează înainte și înafară. În inspirația liniștită se contractă mușchii supracostali, intercostalii externi și diafragmul. În inspirația forțată participă, în plus, și mușchii sternocleidomastoidieni, scalenii, trapezul, pectoralii, largul dorsal și marele dințat. Contracția acestor mușchi poate modifica diametrele cutiei toracice, datorită articulațiilor semimobile ale coastelor cu coloana vertebrală și sternul și datorită poziției de sus în jos și dinafară înăuntru a coastelor în repaus (coastele 6—12) (fig. 286).

Din punct de vedere al expansiunii sale, cutia toracică poate fi împărțită în 2 zone: o *zonă superioară*, cu mobilitate și expansiune redusă și o *zonă inferioară*, în care distensia este maximă. La nivelul porțiunii inferioare a toracelui contracția ridicătorilor coastelor produce ridicarea extremității anterioare a coastelor astfel încât aceseea devin orizontale și în același timp, ele sunt proiectate în afară, determinând creșterea și a diametrului transversal.

Expirația. După inspirație, care durează circa o secundă, urmează expirația, care la adult durează aproximativ 2 secunde. Expirația liniștită este un *act pasiv*, care se produce prin relaxarea mușchilor inspiratori, ceea ce determină revenirea la poziția inițială a cutiei toracice. La revenirea plămânului în poziția de repaus contribuie și *elasticitatea viscerelor abdominale*, care, o dată cu relaxarea diafragmului, vor urca spre torace și *elasticitatea plămânului, a ligamentelor și cartilajelor costale*, care au fost întinse în inspirație.

În *expirația forțată intervin mușchii expiratori:* intercostalii interni, mușchii drepți abdominali, oblicii abdominali externi și interni și pectoralii mici, iar pe de altă parte, intervine modificarea comportamentului unor structuri implicate anterior (coloana vertebrală execută o mișcare de flexie, proporțională cu profunzimea expirației). Mușchii intercostali interni sunt coborâtori ai coastelor (fig. 286). Prin contracția celorlalți mușchi expiratori se comprimă viscerele abdominale care deplasează diafragmul spre cutia toracică și apropie rebordurile costale, reducând volumul toracelui.

22.1.1.1. PRESIUNEA NEGATIVĂ INTERPLEURALĂ ȘI TRACȚIUNEA HIDRAULICĂ

În interiorul cavității pleurale, în starea de repaus a plămânilor (expirație), presiunea este mai mică decât cea atmosferică cu circa 4 mmHg. Ea apare ca rezultat al aspirației, pe care plămânul elastic o exercită în zona „spațiului" pleural, datorită: *1) elasticității fibrelor*, care intră în structura plămânului și *2) tensiunii superficiale a lichidului*, ce delimitează suprafața alveolelor, care determină o tendință continuă a alveolelor de a se colaba. În inspirație, valoarea presiunii negative crește la 12—18 mm Hg.

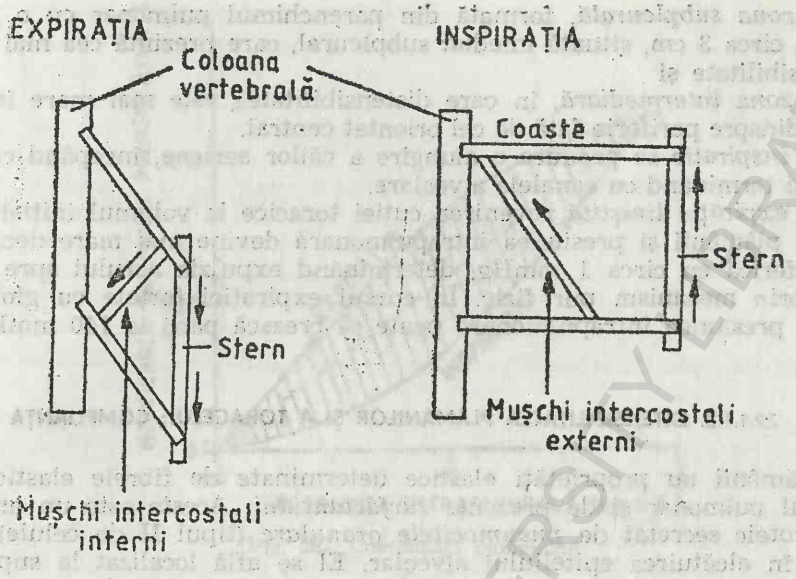


Fig. 286. Rolul mușchilor intercostali.

În procesul ventilației pulmonare, la dilatarea plămânilor în inspirație, în același sens și concomitent cu presiunea negativă interpleurală, contribuie și *tracțiunea hidraulică*, forța de adeziune a peliculei foarte fine de lichid (cu o grosime de până la 20 μm), aflată între cele două foițe pleurale, prin intermediul căreia acestea aderă între ele și efectuează o mișcare de alunecare una pe alta. Forța de adeziune a apei, aflată între două suprafețe netede, este de 3 600 cm Hg/cm². Presiunea negativă interpleurală și forța de adeziune fac ca cele 2 foițe pleurale să nu se poată depărta, din care cauză, în inspirație, mărirea diametrului cutiei toracice va atrage după sine foița viscerală, care, aderând intim de plămâni, va produce distensia acestora.

22.1.1.2. PRESIUNEA INTRAPULMONARĂ ȘI MODIFICĂRILE DE VOLUM ALE PLĂMÂNILOR

În inspirația obișnuită, dilatarea plămânilor determină scăderea presiunii intrapulmonare cu circa 1 mmHg față de presiunea atmosferică, ceea ce determină ca aerul să pătrundă în plămâni.

În inspirația forțată, cu glota închisă, vidul intrapulmonar poate să crească la 100 mmHg. La sfârșitul inspirației se realizează o egalare a presiunii atmosferice cu presiunea de la nivelul alveolelor.

Gradul de distensie a plămânilor în timpul inspirației nu este același pe toată întinderea plămânului. K e i t h împarte zonele de expansiune pulmonară astfel:

1) zona hilară, puțin distensibilă, deoarece se află în jurul hilului pulmonar, format din bronhii, vase pulmonare, toate fiind formațiuni lipsite de elasticitate, care împiedică dilatarea porțiunii de parenchim cuprinsă între ele;

2) zona subpleurală, formată din parenchimul pulmonar cu o grosime de circa 3 cm, situată imediat subpleural, care prezintă cea mai mare distensibilitate și

3) zona intermediară, în care distensibilitatea este mai mare în sectorul dinspre periferie față de cel orientat central.

În inspirație se produce o alungire a căilor aeriene, începând cu traheea și terminând cu canalele alveolare.

În expirația liniștită revenirea cutiei toracice la volumul inițial comprimă plămânii și presiunea intrapulmonară devine mai mare decât cea atmosferică cu circa 1 mmHg, determinând expulzia aerului spre exterior prin mecanism pur fizic. În cursul expirației forțate cu glota închisă, presiunea intrapulmonară poate să crească până la 140 mmHg.

22.1.1.3. EXTENSIBILITATEA PLĂMÂNILOR ȘI A TORACELUI: COMPLIANȚA

Plămânii au proprietăți elastice determinate de fibrele elastice din țesutul pulmonar și de prezența *surfactantului*. Acesta este un amestec lipoproteic secretat de *pneumocitele granulare* (tipul II de celule), care intră în alcătuirea epiteliului alveolar. El se află localizat la suprafața lichidului intra-alveolar — o peliculă foarte fină de lichid ce căptușește alveola, având rol în favorizarea difuziei gazelor la nivelul alveolelor.

Surfactantul are rolul de a *reduce tensiunea superficială a acestui lichid* de 7—14 ori, prin care se reduce colabarea alveolelor mici în timpul expirației. La nou-născuți, lipsa surfactantului din alveole produce moartea prin asfixie, ca urmare a colabării alveolelor și a filtrării unei cantități prea mari de lichid intra-alveolar *(surfactantul se opune filtrării lichidelor din interstițiu* și *capilare* spre alveolele pulmonare, *împiedicând*, în felul acesta, *apariția edemului alveolar)*. În lipsa surfactantului, expansiunea plămânilor este foarte dificilă, fiind necesare presiunii negative interpleurale de —20—30 mmHg, pentru a învinge tendința de colabare a alveolelor. Formarea surfactantului este accelerată de glucocorticoizi și hormoni tiroidieni. La fumători cantitatea de surfactant este diminuată.

Extensibilitatea plămânilor și a toracelui este denumită *complianță*. Complianța pulmonară este definită ca fiind creșterea volumului pulmonar *(ΔV)*, exprimat în litri, pentru fiecare creștere cu o unitate a presiunii alveolare, exprimată în cm H_2O *(P)*. Deci, complianța (C) = $\Delta V/\Delta P$. Complianța plămânilor normali, combinată cu a toracelui, este de circa 0,2 litri pentru o presiune de 1 cm H_2O. Cu alte cuvinte, fiecare creștere a presiunii alveolare (sau scăderii presiunii interpleurale) cu 1 cm H_2O determină o creștere o volumului pulmonar cu circa 200 ml.

Plămânul izolat de torace are o complianță de circa două ori mai mare, din cauza structurilor elastice din cutia toracică. Deci, o parte din forța musculară din timpul inspirației, este cheltuită pentru întinderea structurilor elastice atât ale plămânului, cât și toracelui. Determinarea complianței dă indicații asupra modificărilor elasticității pulmonare, aceasta fiind scăzută în fibroza și congestia pulmonară și crescută în emfizem. Presiunea intraalveolară poate fi măsurată cu ajutorul unui balon introdus în esofag, care reproduce aproape exact valoarea presiunii interpleurale. Se înregistrează, succesiv, variația presiunii, după fiecare inspirație sau expirație de 50—100 ml aer, până la un volum egal cu va-

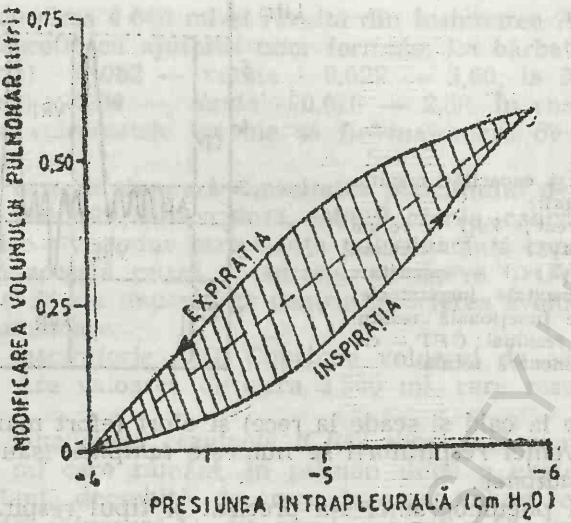


Fig. 287. Complianța pulmonară.

loarea aerului curent (fig. 287). Complianța este mai mare când se măsoară în expirație comparativ cu inspirația. În figura 287, linia punctată reprezintă complianța medie.

Pneumografia reprezintă metoda de înregistrare a mișcărilor respiratorii cu ajutorul pneumografelor. Graficul obținut — *pneumograma* — este format dintr-o succesiune de unde în care linia „inspirului" este oblică și bruscă, fără nici un accident, în timp ce „expirul" începe printr-o linie oblică *(bc* din fig. 288) și se termină cu un platou mai mult sau mai puțin orizontal (fig. 288, *ca)*. Prima parte este determinată de revenirea cutiei toracice datorită actualizării energiei elastice a ligamentelor și cartilagiilor costale, iar a doua fază este determinată de aspirația cutiei toracice prin elasticitatea pulmonară.

Durata unui ciclu respirator este de circa 3 secunde, raportul dintre durata inspirației și a expirației fiind de 1:2.

Frecvența respiratorie este în medie de 14—18/minut, prezentând variații după sex, vârstă (la nou-născut 46/minut), temperatura mediului

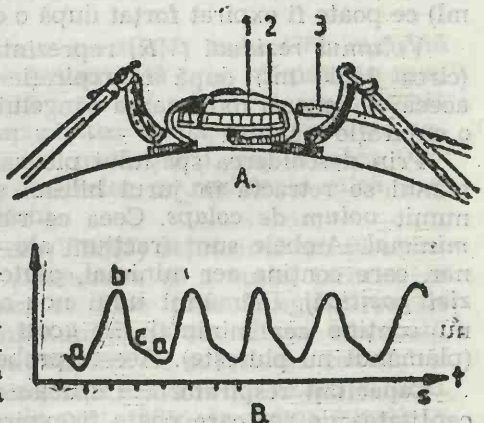


Fig. 288. Pneumograful (*A*) și pneumograma (*B*):
1 — capsula inscriptoare; *2* sistem de pârghii; *3* — tub legătură cu penița inscriptoare; *a, b* — inspirație; *b , c* — prima fază a expirației; *c, a,* — a doua fază a expirației (după I. B a c i u).

BCU IAȘI / CERCETARE / UNIVERSITY LIBRARY

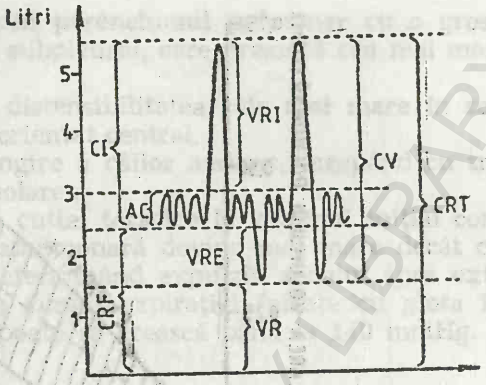


Fig. 289. Volume și capacități respiratorii:
AC — volum curent; *VRI* — volum inspirator de rezervă; *VRE* — volum expirator de rezervă; *CV* — capacitate vitală; *CI* — capacitate inspiratorie; *CRF* — capacitate funcțională reziduală; *VR* — volum rezidual; *CPT* — capacitate pulmonară totală.

ambiant (crește la cald și scade la rece) și efort (efort maxim 60/minut). Creșterea frecvenței respiratorii se numește *tahipnee* (sau *polipnee*), iar scăderea — *bradipnee*.

Cu ajutorul pneumogramei s-a precizat și tipul respirator. La copii, la care coastele sunt aproape orizontale, predomină mișcările diafragmului *respirația de tip abdominal;* la bărbați, respirația este de *tip toracic inferior*, iar la femei — de *tip toracic superior*.

22.1.2. VOLUME, CAPACITĂȚI ȘI DEBITE RESPIRATORII

Volume. În timpul unei respirații normale sau forțate se introduc și se expulzează din plămâni volume caracteristice de aer (fig. 289). Volumele reprezintă cantități de aer din anumite momente ale ciclului respirator, iar capacitățile sunt combinații de volume.

Volumul curent (aer curent sau aer respirator — *AC)* este cantitatea de aer (circa 500 ml la adult) care este inspirată sau expirată în timpul unui act respirator normal.

Volumul inspirator de rezervă (VRI) este cantitatea suplimentară de aer (circa 3 000 ml) care poate fi inspirată forțat după o inspirație normală.

Volumul expirator de rezervă (VRE) este volumul de aer (circa 1 100 ml) ce poate fi expirat forțat după o expirație normală.

Volumul rezidual (VR) reprezintă volumul de aer rămas în plămâni (circa 1 200 ml) după o expirație maximă. Prezintă importanță prin aceea că asigură oxigenarea sângelui și în timpul opririi respirației după o expirație maximă.

Prin deschiderea spațiului pleural se produce *pneumotorax*, când plămânul se retractă în jurul hilului și expulzează o cantitate de aer denumit *volum de colaps*. Ceea ce rămâne în plămâni constituie *volumul minimal*. Ambele sunt fracțiuni ale volumului rezidual. Un țesut pulmonar, care conține aer minimal, plutește la suprafața apei *(proba docimaziei pozitivă)*. Plămânul unui nou-născut, care nu a respirat niciodată, nu conține aer minimal: *în acest caz proba docimaziei este negativă* (plămânul nu plutește). Aceste probe se utilizează în criminalistică.

Capacități respiratorii. *Capacitatea vitală pulmonară (CV)* reprezintă cantitatea de aer care poate fi expirată forțat după o inspirație maximă.

Are o valoare de circa 4 600 ml și rezultă din însumarea AC, VRI, VRE. Se calculează teoretic cu ajutorul unor formule. La bărbat: *CV* (în litri) = înălțimea (cm) · 0,052 — vârsta · 0,022 — 3,60; la femeie: *CV* (l) = înălțimea (cm) · 0,04 — vârsta · 0,018 — 2,68. În condiții normale, CV determinată spirometric trebuie să fie mai mare de 80% din CV calculată teoretic.

Orice factor care diminuează capacitatea plămânului de a se expanda reduce CV. De exemplu, tuberculoza, astmul cronic, cancerul pulmonar, bronșitele cronice etc. reduc complianța pulmonară și capacitatea vitală pulmonară. Din această cauză, măsurarea succesivă a CV reprezintă o metodă rapidă și foarte importantă pentru aprecierea evoluției diferitelor tipuri de boli pulmonare.

Capacitatea inspiratorie (CI). Cuprinde volumul de aer ce poate fi inspirat forțat. Are valoarea de circa 3 500 ml, care rezultă din suma AC și a VRI.

Capacitatea funcțională reziduală (CRF) reprezintă cantitatea de aer de circa 2 300 ml care rămâne în plămân după o expirație normală. Prezintă importanță deosebită, deoarece, în acest volum rezultat din suma VR și a VRE, difuzează O_2 din aerul inspirat și CO_2 schimbat la nivelul alveolelor pulmonare. Poate fi considerată ca un filtru interpus între aerul inspirat și sângele capilarelor pulmonare. În cazul în care CRF crește (emfizem) sau scade, schimbul de gaze la nivelul alveolelor, devine deficitar.

Capacitatea pulmonară totală (CPT), de circa 5 800 ml, cuprinde toate volumele menționate, fiind cantitatea de aer care se găsește în plămâni la sfârșitul unei inspirații forțate.

La femei, toate volumele și capacitățile sunt cu circa 20—25% mai reduse, comparativ cu bărbații de aceeași vârstă.

Cu excepția volumului rezidual, celelalte volume și capacități se determină spirometric.

Debite respiratorii. Debitul respirator de repaus sau *minut-vomul respirator* reprezintă cantitatea de aer proaspăt care ventilează plămânii în decursul unui minut. El rezultă din produsul volumului curent cu frecvența respiratorie. În condiții de repaus, valoarea lui este de 8—9 litri/minut. În timpul efortului frecvența respiratorie crește la 30—40/minut, concomitent cu creșterea amplitudinii mișcărilor respiratorii, ventilația făcându-se cu aproape întreaga capacitate vitală. Minut-volumul de efort crește până la 100—120 l.

Debitul ventilator maxim (DVM) sau *ventilația voluntară maximă* reprezintă cantitatea de aer, care poate fi ventilată prin plămâni în mod voluntar în unitatea de timp (obișnuit, 15 s). DVM are o valoare normală de 125—170 l/minut. El depinde de capacitatea vitală, capacitatea de coordonare și forța musculară, starea căilor respiratorii, elasticitatea plămânilor. Se determină cu ajutorul spirometrelor cu rezistență mică, sau cu manometre diferențiale (masca lui Pech).

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) reprezintă un test important pentru aprecierea elasticității pulmonare și a cutiei toracice și permeabilității bronhiilor. Determinarea se face prin înregistrarea în timp a unei expirații de maximă amplitudine și rapiditate, efectuată după o inspirație profundă. Din volumul expirat se calculează cantitatea de aer expirată în prima secundă. Se consideră normal un VEMS a cărui cantitate a fost eliminată în proporție de peste 50% în prima jumătate

de secundă. Raportat la capacitatea vitală (CV) (VEMS × 100/CV), trebuie ca valoarea să fie de peste 70—80%. Valoarea VEMS e redusă în astm.

Ventilația alveolară. Ventilația pulmonară vizează, în ultima instanță, primenirea aerului de la nivelul suprafeței de schimb gazos între aerul pulmonar și sânge. Suprafața de schimb gazos cuprinde alveolele, sacii alveolari, canalele alveolare și bronhiolele respiratorii. Viteza cu care aerul proaspăt ajunge în această arie de schimb, se numește *ventilație alveolară*. În inspirația liinștită, din cei 500 ml de aer introduși în plămâni, circa 350 ml ajung la nivelul bronhiolei terminale, iar direct în alveole pătrunde o cantitate foarte redusă. Aerul din bronhiola terminală va ajunge în alveole prin difuzie. Restul de 150 ml de aer din volumul curent, rămâne pe căile aeriene, care formează spațiul mort.

Spațiul mort anatomic include spațiul căilor aeriene la nivelul cărora nu are loc schimbul de gaze.

Spațiul mort fiziologic cuprinde în plus și alveolele aerate, dar care nu sunt irigate. La persoanele sănătoase, spațiul mort anatomic este egal cu cel fiziologic, deoarece toate alveolele sunt funcționale.

Procentul de aer alveolar, care a fost primenit, cu aer atmosferic, se numește *coeficient de ventilație*. O primenire completă a aerului alveolar se realizează după 10—12 mișcări respiratorii. Coeficientul de ventilație depinde de amplitudinea mișcărilor respiratorii și, în mai mică măsură, de frecvența acestora. Creșterea frecvenței peste o anumită limită va scădea coeficientul de ventilație, aerul inspirat realizând o mișcare în căile respiratorii, împiedicând împrospătarea aerului alveolar.

22.2. SCHIMBUL GAZELOR LA NIVELUL ALVEOLELOR

Schimbul de gaze între aerul alveolar și sângele venos se face prin *bariera alveolo-capilară*, pe baza le-ilor fizice de difuzie. Factorii care determină difuzia gazelor respiratorii prin aceste membrane sunt: *1)* diferența presiunii parțiale a gazelor respiratorii de o parte și alta a membranei alveolo-capilare; *2)* permeabilitatea membranei; *3)* mărimea suprafeței alveolare; *4)* viteza circulației pulmonare; *5)* viteza reacțiilor chimice din sânge.

22.2.1. PRESIUNEA PARȚIALĂ

Conform legii lui Dalton, presiunea parțială a unui gaz într-un amestec gazos este direct proporțională cu conținutul său procentual, fiind egală cu presiunea pe care aceeași cantitate de gaz ar exercita-o asupra pereților recipientului, în cazul în care gazul respectiv s-ar găsi singur în recipient. Presiunea totală a unui amestec gazos este egală cu suma presiunilor parțiale a gazelor din amestec. De exemplu, presiunea parțială a O_2 (PO_2) aflat în proporție de 20,95% și la o presiune barometrică de 760 mmHg, va fi egală cu: $PO_2 = 20{,}95\ (760—20)/100 = 157$ mmHg, în care 20 reprezintă presiunea vaporilor de apă în mmHg. Presiunea vaporilor de apă la nivelul plămânilor este de 47 mmHg, plămânii fiind saturați în vapori de apă. Presiunile parțiale ale gazelor și concentrația

Tabelul 5

Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii

Aer atmosferic	O_2	CO_2	N_2
Procente (uscat)	20,95	0,04	79,01
Presiunea mm Hg	157	0,3	593
Aer alveolar			
Procente (uscat)	14,0	5,6	80,4
Presiunea mm Hg	100	40	573

a — inclusiv gaze inerte, 0,93% %
b — umiditatea absolută 10 mm Hg

Tabelul 6

Valorile medii pentru sângele venos și arterial

Specificare	Arterial	Venos
O_2 mm Hg	93	40
CO_2 mm Hg	40	46
O_2 solvit volume %	0,3	0,1
Total O_2 volume %	19,8	15,2
Saturarea în O_2 a Hb %	97	75

lor la presiunea barometrică de 760 mmHg este indicată în tabelele 5 și 6.

Din tabelele prezentate se vede că PO_2 la nivelul alveolei (circa 100 mmHg) este mai mare decât PO_2 în sângele venos (40 mmHg). Gradientul tensiunii O_2 dinspre aerul alveolar spre sângele venos este de circa 60 mmHg, care determină difuzarea rapidă a O_2 prin membrana alveolo-capilară, până la stabilirea unui echilibru în capilarele pulmonare. Circulația sângelui în capilarele pulmonare durează circa 0,75 s, în timp ce pentru echilibrarea presiunilor parțiale ale gazelor, este nevoie doar de 0,3 s. În efort intens viteza de circulație este aproape dublă.

Presiunea parțială a CO_2 (P_{CO_2}) în aerul alveolar este mai mică (40 mmHg) decât în sângele venos (46 mmHg), din care cauză difuzia CO_2 se va produce în sens invers comparativ cu sensul O_2. Gradientul de difuzie este de numai circa 6 mmHg. Totuși, deoarece CO_2 are un coeficient de solubilitate de 20 ori mai mare comparativ cu O_2 și o viteză de difuzie de circa 25 ori mai mare, această diferență este suficientă pentru a asigura un echilibru între sângele arterial pulmonar și aerul alveolar. De altfel, o diferență a presiunilor parțiale ale CO_2 de numai 0,03 mmHg ar fi suficientă pentru a asigura eliminarea excesului de CO_2, produs în perioada repausului.

22.2.2. PERMEABILITATEA MEMBRANEI RESPIRATORII

Membrana respiratorie, denumită și *membrana pulmonară*, este reprezentată de totalitatea membranelor structurilor pulmonare, la nivelul cărora are loc schimbul de gaze. După cum rezultă din figura 290, su-

prafața de schimb gazos este reprezentată prin bronhiolele respiratorii, canalele alveolare, sacii alveolari (atrium) și alveolele pulmonare. Cei doi plămâni conțin circa 300 milioane de alveole, care realizează o suprafață de circa 160 m^2.

Figura 291 indică ultrastructura membranei respiratorii. Se observă următoarele straturi: *1)* un strat monomolecular de surfactant; *2)* un strat foarte fin de lichid ce delimitează alveolele; *3)* epiteliul alveolar format dintr-un strat foarte subțire de celule epiteliale; *4)* un mic spațiu interstițial ce conține o cantitate minimă de țesut conjunctiv; *5)* membrana bazală a celulelor endoteliale capilare; *6)* endoteliul capilar.

Cu toate că numărul straturilor din membrana respiratorie este mare, grosimea ei totală, în unele zone, este de 0,2 μm și nu depășește 0,6 μm.

În cazuri patologice, când grosimea membranei respiratorii devine mai mare (edem pulmonar, emfizem pulmonar) schimburile respiratorii sunt îngreunite. Scăderea suprafeței respiratorii cu 1/3—1/4 față de normal, este resimțită și în condiții de repaus.

În condiții de efort fizic capacitatea de difuzie a membranei respiratorii poate crește pentru O_2 de 3 ori.

Prin *capacitatea de difuzie* se înțelege voloumul de gaz, care difuzează prin membrană în fiecare minut, la o diferență a presiunii alveolocapilare de 1 mmHg. Creșterea capacității de difuzie poate avea loc: *1)* datorită deschiderii capilarelor pulmonare, care s-au aflat în repaus,

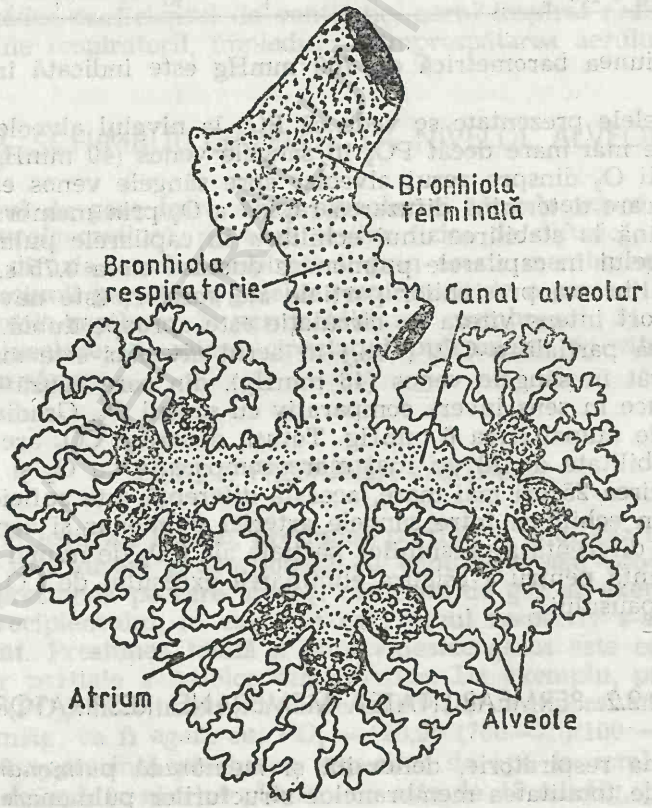


Fig. 290. Unitate respiratorie.

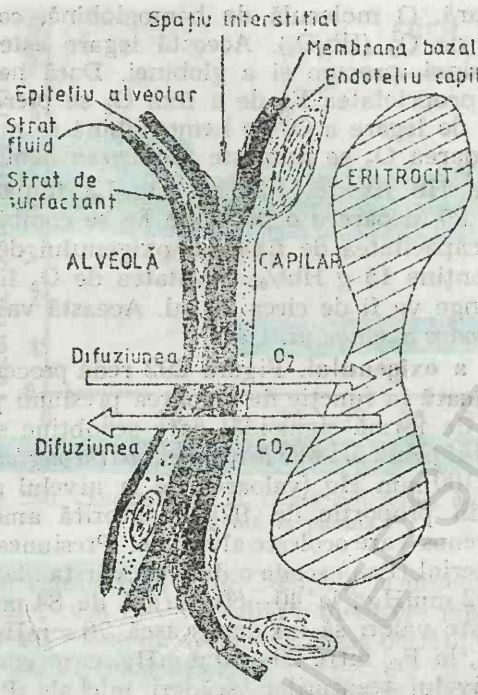


Fig. 291. Ultrastructura membranei respiratorii (după Hăulică).

ceea ce va mări suprafața de schimb; *2)* prin dilatarea capilarelor pulmonare și *3)* întinderea membranelor alveolare, care va mări suprafața lor concomitent cu scăderea grosimii membranei prin care difuzează gazele. Deci, în timpul efortului, oxigenarea sângelui este mărită nu numai pe seama creșterii ventilației alveolare, ci și prin capacitatea mărită a membranei respiratorii de a difuza O_2 în sânge.

22.3. TRANSPORTUL OXIGENULUI PRIN SÂNGE

Oxigenul pătruns în sânge va fi transpoortat la țesuturi sub două forme: sub formă *combinată cu hemoglobină* (circa 97% = 19,8 ml%) și sub formă *dizolvată în plasmă* (circa 3% = 0,3 ml%).

Conform legii lui Henry, cantitatea de gaz dizolvat într-un lichid este direct proporțională cu coeficientul de solubilitate Bunsen al gazului și cu presiunea lui parțială și invers proporțional cu temperatura. În sânge, la temperatura de 37°C și la o presiune parțială a O_2 alveolar de 100 mmHg, se dizolvă 0,3 ml% O_2. În sângele venos, unde P_{O_2} este mai mică (circa 40 mmHg), cantitatea de O_2 dizolvat este mai redusă (0,1—0,18 ml%).

Cea mai mare cantitate de O_2 din sânge (18—20 ml%) se găsește sub formă combinată cu hemoglobină, formând *oxihemoglobina*. În oxihemoglobină O_2 este legat labil de atomul de Fe bivalent al hemului. Prin combinare cu O_2 Fe rămâne tot sub formă feroasă (Fe^{2+}), iar O_2 rămâne

sub formă moleculară. O moleculă de hemoglobină, conținând 4 hemi, fixează 4 molecule de O_2 (Hb_4O_8). Această legare este determinată de prezența protoporfirinei, precum și a globinei. Dacă hemul se cuplează cu o altă proteină, proprietatea Fe de a fixa O_2 se pierde sau este mult diminuată. Procesul de legare a O_2 de hemoglobină se numește *oxigenare* (nu oxidare), iar cedarea O_2 se numește *reducerea hemoglobinei.*

Fiecare gram de Hb fixează 1,34 ml O_2. La fumători, această valoare este de 1,2—1,25, deoarece o parte de Fe se combină cu CO. Poluarea urbană scade capacitatea de fixare a oxigenului de Hb până la 1,3 ml. Dacă sângele conține 15 g Hb%, cantitatea de O_2 fixată de Hb conținută în 100 ml sânge va fi de circa 20 ml. Această valoare ne numește *capacitatea de oxigenare a sângelui.*

Curba de fixare a oxigenului. Figura 292 redă procentul de oxihemoglobină (Hb_4O_8) formată în funcție de valoarea presiunii parțiale a oxigenului (P_{O_2}). Curba, de formă sigmoidă, care se obține se numește *curba de fixare a oxigenului* (sau *curba de disociere a oxihemoglobinei*). Se observă că, la P_{O_2} de circa 100 mm Hg (valoarea de la nivelul aerului alveolar), Hb este oxigenată în proporție de 97%, datorită amestecării cu mici cantități de sânge venos care ocolește alveolele. Presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial (Pa_{O_2}) scade o dată cu vârsta : la 20—40 ani valorile sunt de circa 92 mmHg ; la 40—60 de ani de 84 mm Hg, pentru ca după 70 de ani aceste valori să nu depășească 76 mmHg. După cum rezultă din figura 292, la P_{O_2} între 20—50 mmHg, care corespund valorilor presiunilor O_2 la nivelul țesuturilor, scăderi mici ale P_{O_2} sunt urmate de disocierea intensă a Hb_4O_8.

La nivelul țesuturilor nu toată cantitatea de Hb_4O_8 disociază. În sângele venos normal există încă circa 75% Hb_4O_8. După cum rezultă din figura 293, în sângele arterial există circa 19,4 ml O_2 sub formă de Hb_4O_8. La nivelul capilarelor tisulare, unde P_{O_2} este de circa 40 mmHg, cantitatea de O_2 se reduce la 14,4 ml%. Deci, fiecare 100 ml sânge cedează la nivelul țesuturilor circa 5 ml O_2 (în medie, 4—5 ml).

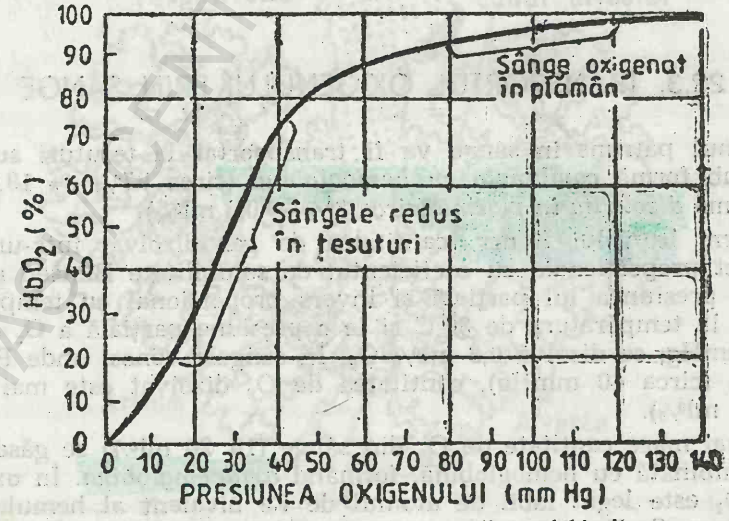


Fig. 292. Curba de disociere a oxihemoglobinei.

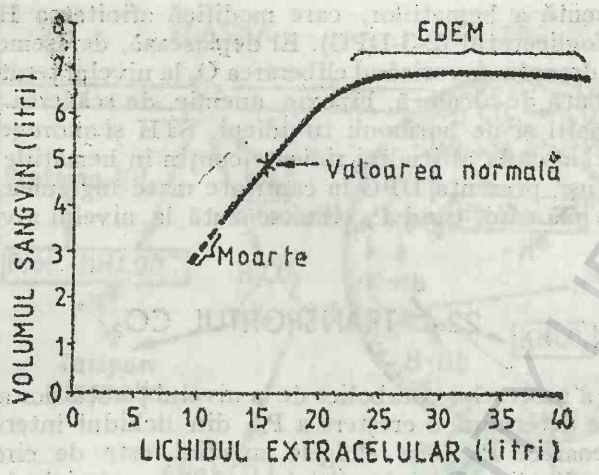


Fig. 293. Cantitatea de O_2 fixată sub formă de HbO_2 sau dizolvată în plasmă.

În timpul efortului fizic (v. fig. 293), P_{O_2} la nivelul țesuturilor poate să scadă la 15 mmHg, ceea ce determină o disociere mult mai mare Hb_4O_8; rămâne numai o cantitate de 4,4 ml O_2 legat de Hb_4, iar restul de 15 ml% (19,4—4,4) este cedat țesuturilor.

Alături de scăderea P_{O_2} la nivelul țesuturilor, care reprezintă factorul de bază al disocierii Hb_4O_8, disocierea ei este favorizată de scăderea *pH*-ului, datorită acumulării cataboliților acizi și, mai ales, de creșterea concentrației CO_2. Efectul corelat al $pH—P_{O_2}$ asupra disocierii Hb_4O_8, se numește *efectul Bohr*.

Un indice adecvat, care arată afinitatea Hb_4 pentru O_2, este P_{50}, care definește presiunea parțială a O_2 care determină oxigenarea a 50% din Hb_4. La HbA (adultă), P_{50} este egal cu 26,5 mmHg al P_{O_2}, iar la cea fetală este egal cu 16. Cu cât valoarea este mai mică, afinitatea Hb_4 pentru O_2 este mai mare. Prin efectul Bohr se reduce afinitatea Hb_4 pentru O_2, curba deplasându-se spre dreapta, prin care se asigură o mai bună oxigenare a țesuturilor. Efectul Bohr nu va acționa la nivelul plămânului, datorită eliminării CO_2.

Alt factor care deplasează curba de disociere a Hb_4O_8 spre dreapta, favorizând aprovizionarea țesuturilor cu oxigen, este *creșterea temperaturii locale* a organelor și țesuturilor în activitate. Efectul P_{CO_2} și al *p*H-ului asupra disocierii Hb_4O_8, este indicat în figura 294.

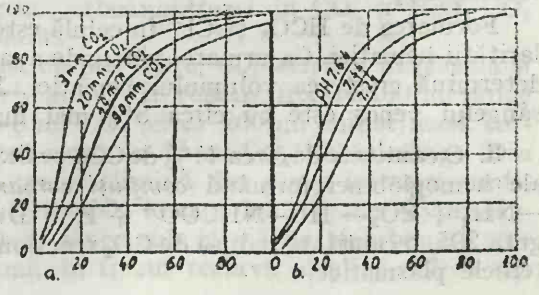


Fig. 294. Influența CO_2 și a *p*H-ului asupra disocierii HbO_2.

O componentă a hematiilor, care modifică afinitatea Hb_4 pentru O_2, este 2-3-difosfogliceratul (2-3-DPG). El deplasează, de asemenea, curba de disociere spre dreapta, favorizând eliberarea O_2 la nivelul ţesuturilor. Sinteza lui este stimulată de alcaloză, hipoxie, anemie, de scăderea proprie a 2-3-DPG din hematii şi de hormonii tiroidieni, STH şi androgeni. Persoanele adaptate să trăiască la altitudini ridicate conţin în hematiile lor mai mult 2-3-DPG. Totuşi, prezenţa DPG în cantitate mare îngreuiează combinarea Hb cu O_2 din plămâni, când P_{O_2} este scăzută la nivelul alveolelor.

22.4. TRANSPORTUL CO_2

Ca urmare a proceselor catabolice de la nivelul ţesuturilor apare dioxidul de carbon care determină o creştere a P_{O_2} din lichidul interstiţial la circa 50 mmHg. Deoarece P_{O_2} din sângele arterial este de circa 40 mmHg, CO_2 va difuza din lichidul interstiţial în sângele arterial, determinând în sângele venos o presiune de circa 46 mmHg. Ajuns în sânge, CO_2 va fi transportat sub 3 forme:

1. O cantitate de CO_2 este transportată spre plămâni sub *formă solvită*. Conform legii lui Henry, cantitatea de CO_2 solvită în plasmă la P_{O_2} egală cu 46 mmHg este egală cu 2,7 ml%. Sângele arterial, datorită P_{O_2} mai mici, de 40 mmHg, conţine numai 2,4 ml% CO_2 solvit. Deci, fiecare 100 ml de sânge realizează un transport net de 0,3 ml CO_2 sub formă solvită (fig. 295). Sub această formă se transportă circa 7% din totalul CO_2.

2. CO_2 care difuzează în interiorul hematiei, a cărei membrană este permeabilă pentru acest gaz, este transformat rapid în H_2CO_3 sub acţiunea *carboanhidrazei*, enzimă care catalizează reacţia respectivă în dublu sens. H_2CO_3 disociază rapid în H^+ şi HCO_3^-. Ionii H^+ vor fi fixaţi de Hb, care, în urma reducerii (disocierii oxigenului), capătă un caracter mai puţin acid comparativ cu Hb_4O_8, iar HCO_3^- va reacţiona, pe de o parte, cu K^+ intracelular eliberat de Hb_4O_8, iar cea mai mare parte (circa 70%) difuzează în plasmă unde se combină cu Na^+ rezultat din disocierea NaCl. Compensarea sarcinilor electrice negative, determinată de ieşirea HCO_3^-, se realizează prin pătrunderea Cl^- din plasmă, care ajunge în hematie unde se combină cu K^+ eliberat de Hb_4O_8. În acest mod, hematiile din sângele venos conţin un exces de ioni de Cl. Datorită acestei deplasări a ionilor de clor în hematie, la nivelul ţesuturilor şi în plasmă, la nivelul plămânilor, fenomenul se numeşte *migraţia ionilor de clor sau fenomenul de membrană al lui Hamburger*. Sub formă de bicarbonaţi, se transportă circa 80% din totalul CO_2.

Formarea de HCO_3^- şi Cl^- în celulă este însoţită de o creştere a osmolarităţii hematiei. Ca urmare, pătrunde apa din plasmă în hematie, ceea ce determină creşterea volumului hematiei. Din această cauză hematocritul sângelui venos este cu circa 3% mai mare decât cel arterial.

3. O cantitate de circa 11% de CO_2 se fixează direct pe grupările aminice ale hemoglobinei formând *compuşi carbaminici*, conform reacţiei: $Hb + -NH_2 + CO_2 \rightarrow Hb-NHCOO^- + H^+$. După cum se observă şi din figura 295, o cantitate redusă de CO_2 reacţionează în modul acesta şi cu proteinele plasmatice.

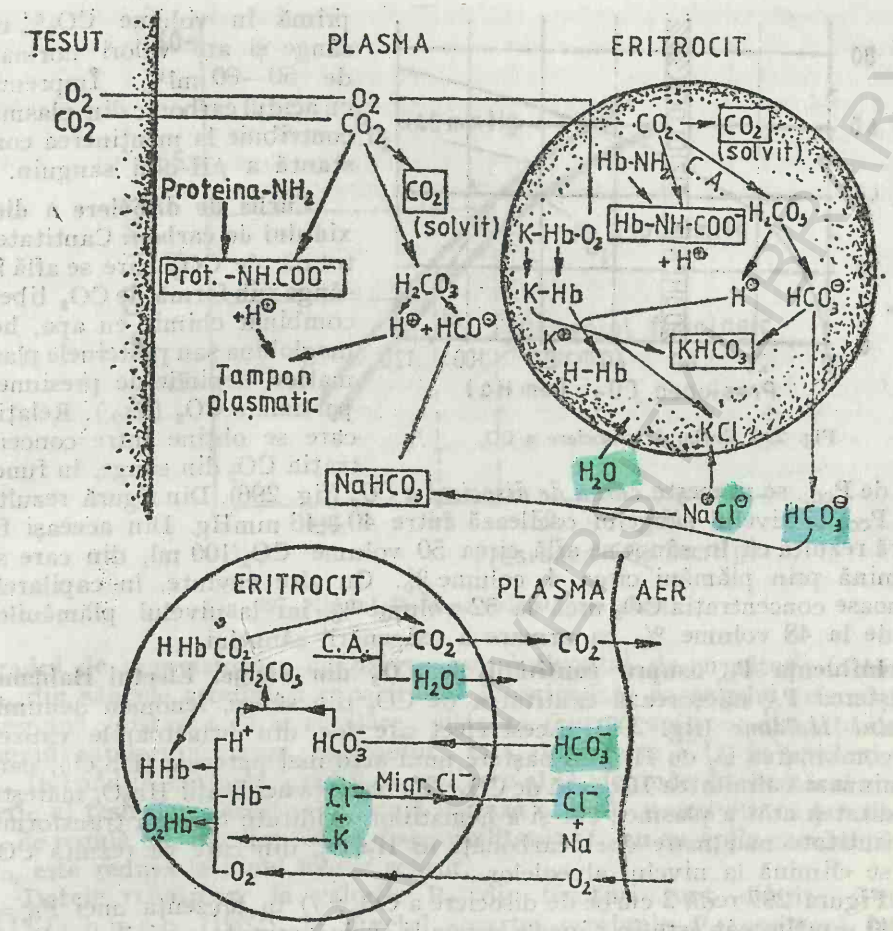


Fig. 295. Schimbul gazelor respiratorii la nivelul ţesuturilor (*sus*) şi la nivelul alveolelor pulmonare (*jos*). Sunt indicate formele de transport ale gazelor respiratorii (după P e n z l i n şi R o u g h t o n).

La nivelul plămânului au loc procese inverse. Prin oxigenare, Hb se transformă în Hb_4O_8, un acid de 70 de ori mai puternic decât Hb redusă. Oxihemoglobina va respinge hidrogenul şi va fixa K^+ din KCl aflată în hematie, formând *oxihemoglobinatul de K.* Ionul de Cl pătrunde în plasmă şi se va combina cu Na rezultat din disocierea $NaHCO_3$, iar H^+ din interiorul hematiei se combină cu HCO_3^-, pătruns din plasmă, formând H_2CO_3, care va fi descompus sub acţiunea carboanhidrazei în CO_2 şi H_2O. CO_2 va difuza prin membrana alveolară.

La nivelul plămânilor *este cedat,* cu precădere, CO_2 *dizolvat* în plasmă şi cel fixat pe hematie sub *formă carbamnică.* În repaus, fiecare 100 ml sânge cedează la nivelul plămânilor 4—6 ml CO_2 (circa 200 ml /minut/masă corporală) ; în efort intens transportul creşte la 15 ml CO_2/100 ml sânge. Din aceste date rezultă că niciodată nu se elimină din sânge întreaga cantitate de CO_2, ci numai surplusul de CO_2 format la P_{CO_2} de 46 mmHg. Volumul de CO_2 aflat permanent în sânge sub formă de bicarbonaţi este numit *bicarbonat standard,* denumit în trecut rezervă alcalină. El se ex-

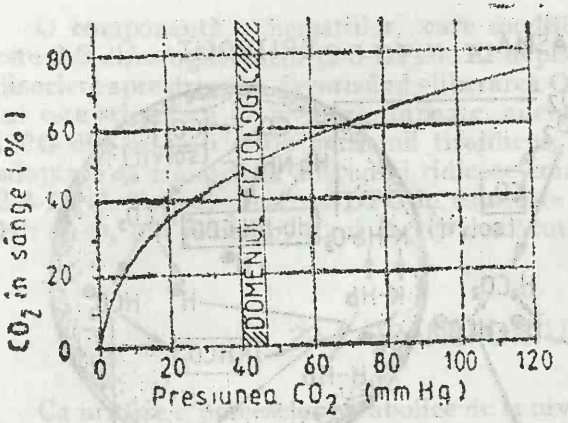


Fig. 296. Curba de disociere a CO_2.

primă în volume CO_2% ml sânge și are valori normale de 50—60 ml%. Împreună cu acidul carbonic din plasmă, contribuie la menținerea constantă a *p*H-ului sanguin.

Curba de disociere a dioxidului de carbon. Cantitatea totală de CO_2 care se află în sânge sub formă de CO_2 liber, combinat chimic cu apa, hemoglobina sau proteinele plasmatice, depinde de presiunea parțială a CO_2 (P_{CO_2}). Relația care se obține între concentrația CO_2 din sânge, în funcție de P_{CO_2}, se numește *curba de disociere a CO_2* (fig. 296). Din figură rezultă că P_{CO_2} la nivelul sângelui oscilează între 40—46 mmHg. Din aceeași figură rezultă că în sânge se află circa 50 volume CO_2/100 ml, din care se elimină prin plămâni circa 4 colume %. Cu alte cuvinte, în capilarele venoase concentrația CO_2 urcă la 52 volume %, iar la nivelul plămânilor scade la 48 volume %, ca urmare a oxigenării sângelui.

Influența P_{O_2} asupra cantității de CO_2 din sânge. Efectul Haldane. Creșterea P_{O_2} micșorează cantitatea de CO_2 din sânge, fenomen denumit *efectul Haldane* (fig. 297). Acest efect are loc din următoarele cauze: *1*) combinarea O_2 cu Hb_4 dă naștere unui acid mai puternic (Hb_4O), care diminuează afinitatea Hb_4 față de CO_2; 2) creșterea acidității Hb_2O_8 mărește aciditatea atât a plasmei, cât și a hematiilor, aciditate care va transforma o cantitate mai mare de bicarbonați în H_2CO_3, din care va rezulta CO_2 ce se elimină la nivelul alveolelor.

Figura 297 redă 2 curbe de disociere a CO_2: *1*) în prezența unei P_{O_2} = = 40 mmHg, cât este în sângele venos și *2*) în prezența unei P_{O_2} egală cu 100 mmHg, cât este în sângele arterial. Punctul A arată că la valoarea P_{CO_2} de 46 mmHg (presiunea CO_2 de la nivelul țesuturilor), sângele conține 52 volume de CO_2%. La nivelul plămânilor P_{CO_2} scade la 40 mmHg, iar P_{O_2} crește la 100 mmHg. Dacă curba de disociere nu s-ar modifica, conținutul de CO_2 din sânge ar scădea de la 52 la 50 volume%, adică s-ar ceda în total 2 volume CO_2%. Totuși, creșterea P_{O_2} la nivelul plămânilor coboară curba de disociere a CO_2 la nivelul liniei de jos, din care se vede că, în punctul B, corespunzător P_{CO_2} de 40 mmHg, sângele conține numai 48 volume CO_2%, deci o pierdere suplimentară de încă două volume CO_2. Deci, prin efectul Haldane se dublează cantitatea de CO_2 epurată prin plămâni și aceea fixată la nivelul țesuturilor.

22.5. PRESIUNILE PARȚIALE ALE GAZELOR ÎN ȚESUTURI

Presiunea oxigenului. În țesuturi O_2 pătrunde prin difuzie și este consumat la nivelul celular. Nivelul P_{O_2} la nivelul țesutului este determinat de echilibrul dintre difuzia (aprovizionarea) O_2 și gradul lui de utilizare.

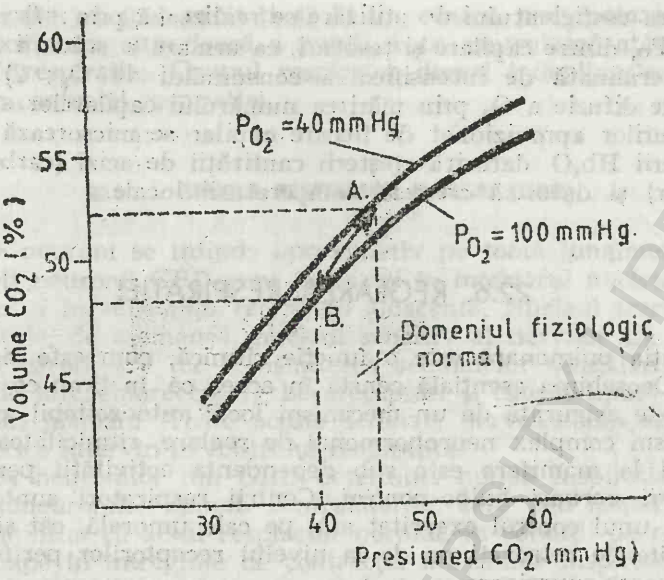


Fig. 297. Efectul Haldane indicat prin săgeți.

Gradul de aprovizionare cu oxigen este influențat de următorii factori: P_{O_2} din sângele arterial și capacitatea de oxigenare a sângelui; circulația sanguină; distanța de la capilare; distanța dintre capilare; distanța de-a lungul capilarului; raza capilarului; rata de difuzie a O_2 în țesuturi.

În condiții normale, gradul de utilizare al O_2 depinde de necesarul energetic al țesutului; acesta din urmă variază o dată cu activitatea țesutului și, de regulă, nu este limitat de disponibilitatea O_2, cu excepția cazului când P_{O_2} este redusă la nivel foarte scăzut.

Datele referitoare la valorile P_{O_2} din țesuturi sunt diferite. După Gleichman (1962), la nivelul scoarței cerebrale P_{O_2} oscilează între 25—42 mmHg la animalele cu o ventilație pulmonară normală. Van den Brenk (1964) raportează următoarele valori pentru țesuturi de șobolan: cortex cerebral = 34 mmHg; ficat = 13; rinichi = 17; splină = 17 mmHg.

Presiunea CO_2. Între celulele din țesuturi și sângele capilar există un gradient de difuzie a P_{CO_2}. Gleichman și col. (1962) au raportat că P_{CO_2} medie la nivelul țesuturilor este numai cu 0,7 mmHg mai mare decât P_{CO_2} medie din capilarele arteriale și venoase. La nivelul scoarței cerebrale, valorile P_{CO_2} oscilează între 31—58 mmHg (Gleichman).

Adaptări la necesități metabolice. Creșterea activității oricărui țesut intensifică consumul de O_2 și producția de CO_2. La nivel tisular, acoperirea surplusului de O_2 necesar actelor metabolice se poate realiza în două moduri: *1*) prin intensificarea irigației tisulare și *2*) prin creșterea coeficientului de utilizare al O_2. Prin *coeficient de utilizare* se înțelege proporția conținutului total de oxigen care a fost cedată țesuturilor. De exemplu, dacă sângele arterial conține 19,5 volume O_2 la sută, iar sângele venos conține 15 volume %, ceea ce corespunde la o diferență arterio-venoasă de 4,5 volume%, coeficientul de utilizare este de $4,5 \cdot 100 / 19,5 = 23\%$. În cazul mușchiului cu activitate intensă, poate ajunge la 80%. Ambii factori participă simultan, dar în grade diferite, în funcție de țesut.

Creşterea coeficientului de utilizare se realizează prin: *1)* mărirea gradientului P_{O_2} dintre capilare şi ţesuturi, ca urmare a scăderii P_{O_2} intracelulare, determinată de intensificarea consumului de O_2; *2)* micşorarea distanţei de difuzie a O_2 prin mărirea numărului capilarelor active, încât raza ţesuturilor aprovizionat de fiecare capilar se micşorează; 3) creşterea disocierii Hb_4O datorită creşterii cantităţii de acizi (carbonic, lactic) (efect Bohr) şi datorită creşterii temperaturii locale.

22.6. REGLAREA RESPIRAŢIEI

Respiraţia pulmonară este o funcţie ritmică, cum este şi activitatea cardiacă. Deosebirea esenţială constă în aceea că, în timp ce ritmicitatea cardiacă este asigurată de un mecanism local autoexcitabil, controlat de un mecanism complex neurohormonal de reglare, ritmicitatea mişcărilor respiratorii la mamifere este sub dependenţa activităţii permanente a unor *centrii nervoşi bulbo-pontini.* Centrii respiratori sunt supuşi, la rândul lor, unui control exercitat atât pe cale umorală, cât şi prin multiple circuite de retroacţiune de la nivelul receptorilor periferici şi din zonele nervoase superioare.

22.6.1. CENTRII RESPIRATORI

Un centru respirator este compus din câteva grupe de neuroni, localizaţi bilateral, la nivelul bulbului şi a punţii (fig. 298). Cuprinde trei categorii majore de neuroni: *1)* un *grup respirator dorsal (GRD),* localizat în porţiunea dorsală a bulbului, care determină inspiraţia; *2)* un *grup respirator ventral (GRV),* localizat în porţiunea ventrolaterală a bulbului, care poate determina atât expiraţia, cât şi inspiraţia, în funcţie de felul

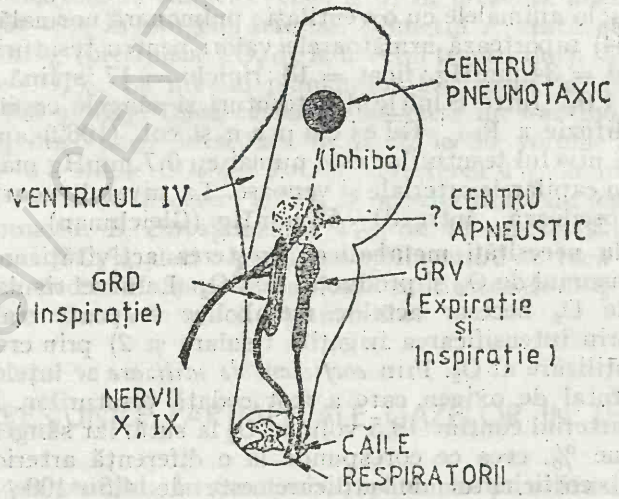


Fig. 298. Organizarea centrului respirator:
GRD — grup respirator dorsal; *GRV* — grup respirator ventral.

neuronilor care au fost excitați și *3)* un *centru pneumotaxic*, localizat dorsal în porțiunea superioară a punții, care controlează atât frecvența, cât și tipul respirației. Grupul respirator dorsal îndeplinește rolul fundamental în controlul respirației.

22.6.1.1. GRUPUL RESPIRATOR DORSAL (GRD)

GRD de neuroni se întinde aproximativ pe toată lungimea bulbului. Aproape toți neuronii GRD sunt *localizați în interiorul nucleului tractusului solitar și în substanța reticulată aidacentă*. Nucleul tractusului solitar constituie, de asemenea, nucleul senzitiv al nervilor IX și X, prin intermediul cărora are loc transmiterea semnalelor senzitive în centrul respirator de la chemoreceptori, baroreceptori și câteva tipuri diferite de receptori din plămâni. Toate aceste semnale nervoase din ariile receptoare periferice intervin în controlul respirației.

Excitarea neuronilor din GRD determină numai inspirație, prin excitarea motoneuronilor spinali contralaterali, care dau naștere nervului frenic. Reamintim că actul respirator normal, în condiții de repaus, este cauzat aproape în întregime de contracția mușchilor inspiratori, expirația fiind determinată pasiv, ca un recul al elasticității toracelui și a plămânilor care au fost destinși.

Ritmul respirator de bază este generat în GRD de neuroni. Chiar și în cazul în care toți nervii periferici ce pătrund în bulb au fost secționații iar bulbul a fost separat de restul SNS printr-o secțiune practicată deasupra și dedesubtul bulbului (deci, se produce o *dezaferentare* a bulbului), acest grup de neuroni emite salve de impulsuri inspiratorii, cu ritmul caracteristic respirației. Cauza acestor excitări ritmice nu este cunoscută. La animalele inferioare au fost descoperite circuite neuronale la care activitatea unui grup de neuroni excită un al doilea grup de neuroni care, la rândul lor, inhibă activitatea primului grup. Apoi, după o perioadă de timp, mecanismul se repetă, continuându-se tot restul vieții.

În cadrul acestor grupe neuronale, care se excită succesiv, nu intră neuronii expiratori, deoarece, în respirații obișnuite, ei nu se excită. Majoritatea fiziologilor consideră că și la alte grupe de animale există o rețea similară cu cea descrisă anterior, localizată la nivelul bulbului, care include, probabil, nu numai GRD de neuroni, ci și ariile bulbare adiacente.

Semnalul inspirator „în rampă". Semnalul nervos care este transmis mușchilor inspiratori nu se prezintă sub forma unor salve instantanee de potențiale de acțiune. În condițiile unei respirații normale el apare foarte slab la început, după care crește treptat, în maniera unei rampe. Apoi semnalul dispare rapid pentru circa 3 secunde, după care reîncepe, determinând un nou ciclu respirator. Din această cauză se spune că semnalul inspirator este un *„semnal în rampă"*. Avantajul acestui tip de semnal constă în aceea că determină o creștere continuă a volumului pulmonar și nu o respirație gâfâitoare.

Rampa inspiratorie este controlată în două moduri: *1)* controlul ratei de creștere a semnalului în rampă. În timpul unei respirații foarte active semnalul crește rapid, determinând o umplere rapidă a plămânilor; *2)* controlul punctului limită la care semnalul în rampă dispare ra-

pid. Cel de al doilea mijloc reprezintă cea mai frecventă modalitate de control a frecvenței respiratorii. Cu cât semnalul în rampă va dispărea mai rapid, cu atât durata inspirației se scurtează și, din motive necunoscute, durata expirației se micșorează, de asemenea. În acest mod crește frecvența respiratorie.

22.6.1.2. CENTRUL PNEUMOTAXIC. ROLUL LUI ÎN LIMITAREA DURATEI

Centrul pneumotaxic, localizat dorsal *în nucleul parabrahial* din regiunea rostrală a punții, transmite semnale inhibitorii spre centrul respirator. Efectul primar al acestui centru constă în *limitarea duratei rampei inspiratorii*. Atunci când semnalul pneumotaxic este puternic, inspirația poate dura numai circa 0,5 s (în loc de 1 secundă), iar în cazul când semnalul devine slab rampa inspiratorie poate continua să crească pentru circa 5—10 s, determinând o umplere excesivă a plămânilor cu aer.

Deși funcția principală a centrului pneumotaxic constă în limitarea duratei inspirației, el poate afecta și frecvența respiratorie, deoarece, diminuând inspirația, se scurtează durata unui ciclu respirator. Un semnal puternic al centrului pneumotaxic poate cerște frecvența respiratorie la 30—40 respirații pe minut, în timp ce un semnal pneumotaxic slab, poate reduce rata respiratorie la doar câteva respirații pe minut.

Limitarea respirației prin semnalele distensiei pulmonare. Reflexul Hering-Breuer. Tensioreceptorii (mecanoreceptorii) localizați în mușchii netezi ai căilor respiratorii transmit semnale nervoase prin intermediul nervului vag, la GRD, atunci când plămânii devin supratensionați (v. fig. 298). Se pare că semnalele vagale ajung simultan și la centrul pneumotaxic, intensificându-i activitatea. Ca urmare, durata inspirației diminuează. Deci, atunci când plămânii devin prea tensionați, tensioreceptorii activează un semnal feedback care întrerupe rampa inspiratorie, limitând continuarea respirației. Acest fenomen se numește *reflexul Hering-Breuer de distensie*. Reflexul mărește și frecvența respiratorie, prin reducerea duratei inspirației. Totuși, la om, reflexul Hering-Breuer nu este activat până când volumul inspirator nu depășește 1,5 litri. Astfel, reflexul ne apare mai cu seamă ca un mecanism de protecție a plămânilor, de evitare a supradistensiei lor și nu ca o componentă importantă a controlului normal al ventilației.

22.6.1.3. GRUPUL RESPIRATOR VENTRAL (GRV)

GRV este localizat cu circa 5 mm anterior și lateral față de GRD. GRV se întinde, ca și GRD, în tot lungul bulbului. Prezintă 2 sectoare: *a) sectorul (porțiunea) cranial*, format din neuronii nucleului ambiguu, care inervează mușchii inspiratori accesori ipsilaterali și *b)* o *porțiune caudală*, formată din neuronii nucleului retroambiguu, care inervează motoneuronii ce deservesc mușchii inspiratori și expiratori. Conexiunile cu motoneuronii ce deservesc mușchii expiratori sunt încrucișate, iar pentru motoneuronii mușchilor inspiratori sunt directe și încrucișate.

Intervenția GRV este importantă în timpul unei respirații mai active. Funcția ariei GRV diferă de aceea a GRD în câteva privințe importante: *1)* neuronii GRV rămîn aproape complet inactivi în timpul respirațiilor liniștite. De asemenea, nu s-a evidențiat participarea lor în geneza ritmului oscilator ce controlează respirația; *2)* când este necesară intensificarea ventilației pulmonare, semnalul respirator din GRD difuzează asupra GRV, determinând intrarea lui în activitate. Deci, *excitarea GRV se realizează de către GRD; 3)* excitarea electrică a unor neuroni din GRV determină inspirația, iar excitarea altor neuroni din cadrul acestui grup determină expirația.

Deci, neuronii GRV contribuie atât la inspirație, cât și la expirație. Totuși, ei prezintă o importantă deosebită în cazul expirațiilor forțate, care devin acte respiratorii active.

22.6.1.4. CENTRUL APNEUSTIC

În zona caudală a punții se află centrul apneustic (v. fig. 298), care exercită un efect stimulator tonic asupra centrului inspirator. Totuși, funcția lui poate fi demonstrată numai în cazul în care au fost secționați nervii vagi și conexiunile dintre centrul pneumotaxic și centrii respiratori. Semnale transmise prin nervul vag și cele provenite de la centrul pneumotaxic inhibă activitatea centrului apneustic. În urma secționării nervilor vagi și a legăturilor cu centrul pneumotaxic, centrul apneustic transmite semnale spre neuronii GRD, împiedicând întreruperea semnalului rampei inspiratorii. Ca urmare, rampa, inspiratorie continuă să acționeze pentru circa 10—20 secunde, determinând umplerea plămânilor până aproape de capacitatea lor maximă, după care urmează o expirație scurtă — *respirație apneustică.*

Funcția centrului apneustic constă, probabil, în furnizarea unor impulsuri inspiratorii suplimentare care, în mod normal, sunt anulate prin intervenția centrului pneumotaxic și a semnalelor transmise de la tensioreceptorii pulmonari prin nervii vagi.

22.6.2. RECEPTORII ȘI CĂILE AFERENTE

Activitatea centrilor respiratorii este influențată și reglată, în afară de interrelațiile intercentrale, și de o serie de semnale nervoase provenite de la diferiți receptori, precum și de variate influențe umorale, care acționează asupra receptorilor specifici. Căile de conducere de la diferiți receptori sunt directe sau reprezintă colaterale ale căilor specifice.

22.6.2.1. MECANORECEPTORII PULMONARI

S-a prezentat anterior reflexul Hering-Breuer, declanșat de distensia pulmonară, urmat de excitarea tensioreceptorilor care provoacă inhibarea centrului inspirator.

La animale, și la om, s-a descris și un *reflex Hering-Breuer inversat,* cauzat de colabarea plămânilor și care stimulează respirația dar care,

probabil, este mai puțin important fiziologic decât cel de distensie (inhibitor al inspirației). Receptorii de deflație răspund mai bine la congestia sau embolia pulmonară, provocând o intensificare a respirației, dar de amplitudine mai redusă. Receptorii care declanșează acest reflex se numesc *receptorii J*, datorită poziției lor juxtacapilare. Aceste reflexe alternante s-ar desfășura conform principiului după care fiecare act al ventilației determină în centrul respirator o mișcare contrarie (inspirația determină expirația și invers), în mod reflex, pe baza inervației reciproce.

22.6.2.2. CHEMORECEPTORII

Fac parte dintr-un mecanism de o importanță deosebită în reglarea ventilației. Există *chemoreceptori centrali și periferici.*

Aria chemosenzitivă centrală (fig. 299). Este localizată pe fața anterioară a bulbului, în apropierea rădăcinilor nervilor IX, X și XI, ocupând o suprafață de 5—6 mm² și o profunzime de 200—400 µm de la suprafață. Această arie este foarte sensibilă la modificarea comcentrației H^+ din lichidul cefalorahidian și lichidul interstițial cerebral, care depinde de concentrația CO_2, denumit și *hormon respirator.* Dioxidul de carbon poate străbate cu ușurință bariera hemetoencefalică, în timp ce H^+ și CO_3H^- o străbat mai lent. Din această cauză se presupune că CO_2 intră rapid în creier și se hidratează imediat, rezultând H_2CO_3, care disociază în HCO_3^- și H^+. Ionii de hidrogen rezultați ar constitui excitantul specific al neuronilor chemosenzitivi centrali, care determină excitarea neuronilor inspiratori (v. fig. 299).

Chemoreceptorii periferici. Sunt reprezentați prin *corpusculii carotidieni* și *corpusculii arcului aortic* (fig. 300). Aceste formațiuni sunt foarte bogat irigate, având cel mai ridicat debit circulator pe unitate de greutate (de 37 ori mai mare, comparativ cu creierul). Aceste formațiuni sunt *excitate cu precădere de scăderea presiunii parțiale a* O_2 din sângele arterial (PaO_2) și în mai mică măsură de creșterea Pa_{CO_2} și a ionilor de H^+, ultimii doi factori acționând cu precădere asupra chemoreceptorilor centrali.

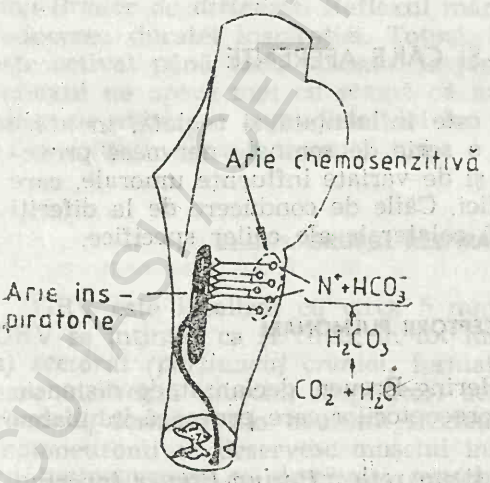


Fig. 299. Influența CO_2 asupra ariei chemosensibile centrale (după G u y t o n).

Se pare că *excitarea chemoreceptorilor periferici se realizează ca urmare a scăderii cantității de oxigen* dizolvat în plasmă și nu a O_2 legat de Hb, deoarece, în anemie sau în intoxicații cu CO, ei nu se excită, deși cantitatea de O_2 legată de Hb este mult scăzută, dar în aceste situații fracțiunea solvită a oxigenului, care vine în contact cu receptorii, nu se modifică. Receptorul se pare că este reprezentat prin terminațiile nervoase nemielinizate ale nervului IX din zona corpusculu-

lui sinusului carotidian și ale nervului X de la corpusculii arcului aortic. Stimularea locală a corpusculilor carotidieni determină creșterea frecvenței, profunzimii respirației și a debitului respirator.

Chemoreceptorii periferici deși dețin un rol și în respirația normală (de repaus), asigurând o ajustare rapidă și de finețe a controlului ventilației, capătă o importanță mult mai mare în condiții anormale. De exemplu în situații de hipoxie acută chemoreceptorii periferici ar putea asigura controlul reflex al respirației, chiar în absența stimulării chimice directe a centrilor care manifestă o mare vulnerabilitate la hipoxie.

Vasele coronariene și pulmonare conțin chemoreceptori, dar semnalele care pleacă de la acești receptori, în condiții fiziologice, se pare că au importanță mai redusă.

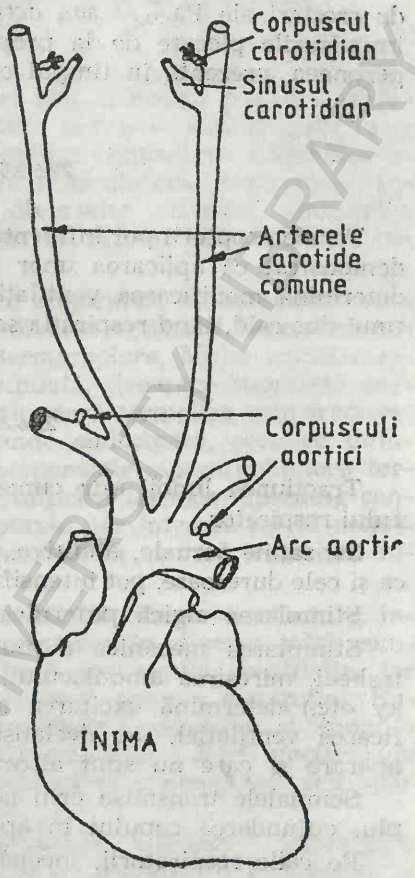


Fig. 300. Localizarea corpusculilor carotidieni și aortici. Există 2 sau mai mulți corpusculi aortici (după G a n o n g).

22.6.2.3. BARORECEPTORII

Sunt receptori de presiune situați la nivelul sinusului carotidian, arcului aortic, atriilor și ventriculelor. Aferențele pornite de la acești receptori ajung la centrul respirator și cardio-vasomotor. La valori normale ale presiunii sanguine, baroreceptorii produc inhibiția ventilației, însă efectul inhibitor este de mică importanță. Scăderea presiunii sanguine determină polipnee. Se pare că *hiperventilația, care apare după* hemoragii severe, nu este declanșată de *baroreceptori, ci de chemoreceptori* excitați de acidoză și hipoxie. Activitatea neuronilor inspiratori afectează presiunea sanguină și frecvența cardiacă, dar activitatea centrilor cardio- și vasomotori bulbari se pare că are un efect minor asupra respirației.

22.6.2.4. PROPRIOCEPTORII

Proprioceptorii din mușchi, tendoane și capsule articulare (inclusiv din musculatura respiratorie, mai ales din mușchii intercostali, fiind bogați în fusuri neuromusculare, receptori tendinoși și corpusculii Pacini), pot stimula indirect centrul respirator, mai evident în timpul mișcărilor. Într-adevăr, s-a constatat că *mișcările pasive,* care nu sunt însoțite

de creşteri ale Pa_{CO_2}, *sau active* ale articulaţiilor intensifică respiraţia. Impulsurile plecate de la proprioceptori determină pe cale reflexă hiperpneea, prezentă în timpul eforturilor fizice.

22.6.2.5. TERMORECEPTORII

Termoreceptorii pot influenţa, de asemenea, ventilaţia pulmonară, fiind demonstrat că aplicarea unor excitanţi reci la nivelul pielii (duş rece) determină modificarea ventilaţiei până la oprirea ei, şi invers, în cazul unui duş cald, când respiraţia se intensifică.

22.6.2.6. ALTE AFERENŢE

Tracţiunea limbii este cunoscută ca o manevră de stimulare a reflexului respirator.

Senzaţiile vizuale, auditive, tactile foarte intense şi de scurtă durată, ca şi cele dureroase, pot intensifica respiraţia.

Stimularea algică puternică şi bruscă determină oprirea respiraţiei.

Stimularea mecanică a mucoasei nazale, a epifaringelui, laringelui, traheei, mirosirea amoniacului, înghiţirea unor substanţe iritante (whisky etc.) determină excitarea neuronilor inspiratori, urmată de intensificarea ventilaţiei, sau declanşarea tusei şi a strănutului, ca reflexe de apărare şi care nu sunt altceva decât nişte respiraţii modificate.

Semnalele transmise prin nervul trigemen sunt inhibitorii. De exemplu, cufundarea capului în apă opreşte reflex respiraţia.

Pe căile respiratorii, începând cu traheea până la bronhiolele respiratorii, se află numeroase terminaţii mielinizate vagale, care se ramifică sub şi între celulele epiteliale. Aceste terminaţii funcţionează ca *receptori iritanţi (receptori I)*. Stimularea acestor receptori de pe trahee şi bronhiile extrapulmonare prin excitanţi chimici şi mecanici *provoacă tusea*. Stimularea acestor receptori intrapulmonari determină hiperpnee şi bronhoconstricţie.

22.6.3. CĂILE EFERENTE

De la centrul respirator bulbar impulsurile motoare nu pleacă direct spre efectori, ci prin intermediul nervilor motori spinali care deservesc musculatura respiratorie respectivă. La nivelul segmentelor cervicale (C_3—C_4) ia naştere nervul frenic, care inervează diafragmul. Nervii intercostali provin din segmente T_1—T_7, care inervează alţi muşchi inspiratori, iar din segmentele T_7—T_{12} provin nervii musculaturii abdominale ce intervine în expiraţii forţate.

Toţi nervii enunţaţi mai sus aparţin sistemului nervos somatic, iar efectorii sunt muşchii striaţi.

22.6.4. REGLAREA COMPORTAMENTALĂ ȘI VOLUNTARĂ A RESPIRAȚIEI

Respirația se află permanent nu numai sub influența centrilor respiratori bulbo-pontini, ci și a altor formațiuni nervoase supraetajate care, acționând, direct sau prin intermediul centrilor controlului automat asupra motoneuronilor spinali care inervează musculatura respiratorie, integrează funcția respiratorie în cadrul diverselor activități comportamentale complexe, realizând un mecanism de reglare supraadăugat celui al necesităților metabolice.

Legăturile dintre *hipotalamus* și centrii respiratori bulbo-pontini stau la baza integrării funcției respiratorii în diverse activități vegetative, ca de de exemplu, în cadrul proceselor de *termoreglare*. Multe animale inferioare au capacitatea de termoliză diminuată, deoarece suprafața corpului este acoperită cu blană, ceea ce diminuează termoliza prin iradiere, iar tegumentul nu este prevăzut cu glande sudoripare, ceea ce diminuează termoliza prin evaporare. Ca o compensație, apare polipneea termică drept mijloc al termolizei. Centrul polipneei termice („panting center") este strâns legat de centrul pneumotaxic, iar intrarea lui în activitate este declanșată de semnalele transmise de la centrul termolitic hipotalamic.

Sistemul limbic, implicat în special în stările afectiv-emoționale, influențează, de asemenea, activitatea respiratorie în diverse stări comportamentale. De exemplu, *frica* intensifică, de regulă, ventilația, iar emoția de *groază* și *atenție încordată* provoacă oprirea respirației. Relația dintre modificările „patternului" (modelului) respirator și anumite tipuri de emoții sunt utilizate în *diagnosticul unor stări afective* (de exemplu, când o persoană minte, spirograma devine neregulată sau apar suspine intermitente și, uneori, chiar dispnee).

Anumite *arii corticale* exercită, de asemenea, influențe activatoare sau inhibitoare asupra respirației. Posibilitatea modificării respirației în mod conștient, voluntar (însă pe perioade scurte de timp — hiperpneea și apneea voluntară), constituie argumente în favoarea reglării corticale a respirației.

Influențarea „patternului respirator" în mod voluntar deține o importanță fundamentală în realizarea anumitor activități specifice umane, cum sunt vorbitul, cântatul vocal și cu instrumente muzicale de suflat. În aceste condiții respirația nu mai este controlată de centrii respiratori bulbo-pontini, ci de *scoarța cerebrală*, care prin intermediul căilor piramidale acționează direct asupra motoneuronilor medulari, ce controlează mușchii respiratori, ocolind centrii bulbo-pontini.

22.6.5. REGLAREA TONUSULUI MUȘCHILOR ARBORELUI BRONȘIC

Traheea și bronhiile sunt prevăzute cu inele cartilaginoase și relativ puține fibre musculare netede. Ele sunt căptușite cu un epiteliu ciliat și conțin glande mucoase și seroase. Aceste inele cartilaginoase, cilii și glandele dispar din epiteliul bronhiolelor, dar care conțin un strat muscular neted bine dezvoltat la nivelul bronhiolelor terminale. Mușchii netezi prezintă o bogată inervație vegetativă simpatică și parasimpatică.

Fibrele *parasimpatice colinergice* determină *bronhoconstricție*, prin receptorii muscarinici. Stimularea receptorilor senzitivi de pe traseul arborelui bronșic de către substanțe iritante și chimicale, cum ar fi dioxidul de sulf, determină, pe cale reflexă, bronhoconstricție, mediată de căile colinergice. De asemenea, mușchii bronhici protejează bronhiile în timpul tusei.

Pereții bronhiolelor prezintă și *receptori beta$_2$-adrenergici*, dar care, se pare, nu sunt inervați. Se crede că ei reacționează la adrenalina medulosuprarenalină, determinând *bronhodilatație*.

Unele *terminații nervoase* nu conțin acetilcolină sau noradrenalină, dar determină bronhodilatație prin intermediul VIP.

Leucotrienele, histamina, serotonina, unele prostaglandine pot determina bronhoconstricție; *adrenalina* și *noradrenalina* circulantă, acționând asupra receptorilor beta-andrenergici, produc bronhodilatație și inhibă secreția substanțelor bronhoconstrictoare de la nivelul mastocitelor, cum sunt histamina, prostaglandinele și leucotrinele.

Tonusul mușchilor bronșici are un *ritm circadian*, având o contracție maximă la ora 6 a.m. și dilatație maximă la 6 p.m. în felul acesta se pot explica atacurile de astm, care sunt mult mai severe în ultimele ore ale nopții sau primele ore ale dimineții.

Răcirea căilor respiratorii produce bronhoconstricție.

22.7. FUNCȚIILE NERESPIRATORII ALE PLĂMÂNULUI

Funcția antitoxică. Particulele solide pătrunse o dată cu aerul inspirat suferă un proces de filtrare, în urma căruia sunt depuse la nivelul mucoasei naso-faringiene și traheo-bronșice. În naso-faringe sunt reținute particule mai mari de 10 μm, iar cele de 3—10 μm realizează un impact cu mucoasa traheo-bronșică, depunându-se pe aceasta. De la acest nivel particulele declanșează bronhoconstricția reflexă și refluxul de tuse. Particule de 1—3 μm pot depăși bariera traheo-bronșică și ajung în alveole unde se depun prin sedimentare.

De la nivelul celor trei segmente: naso-faringian, traheo-bronșic și alveolar, particulele vor fi eliminate printr-un mecanism de epurare reprezentat de *sistemul ciliar*, întregit de *sistemul mecanic de transport bronhiolo-alveolar*.

Sistemul de transport ciliar este format din aparatul mucociliar, numit „elevatorul" mucociliar, datorită rolului său de îndepărtare a particulelor depuse la suprafața mucoasei. Mucoasa conține celule epiteliale mucoase și seroase. Secreția lor este bogată în glicoproteine, lizozim și imunoglobuline. La rândul lor, celulele epiteliale ciliate sunt cele mai numeroase celule ale epiteliului bronșic. Cilii, care sunt acoperiți de mucus, se contractă într-o manieră coordonată cu o frecvență de 1 000—1 500 cicli/minut, deplasând particulele cu o viteză de cel puțin 16 mm/minut.

Sistemul mecanic de transport realizează epurarea particulelor sedimentare în alveole. El este format din *surfactant* și *macrofagul alveolar*. Datorită mobilității sale la suprafața peliculei de lichid alveolar, surfactantul este antrenat împreună cu particulele depuse spre exterior.

O parte din particulele depuse în alveole sunt captate *de macrofagele alveolare* — celule libere cu rol de fagocitare și epurare a particulelor.

Epurarea poate fi interstițială (intraparenchimatoasă) sau externă, prin mișcări amiboide ale macrofagului spre orificiul bronhiolar. Majoritatea macrofagelor ajung în căile aeriene de eliminare, iar un număr oarecare revine în parenchimul pulmonar.

În secrețiile bronșice și în surfactant există compuși cu acțiune asupra particulelor microbiene. Unii compuși, precum *lizozimul* și esterazele, acționează ca enzime de suprafață. Alții, ca enzimele lizozomale, transferinele bacteriene, kalicreina și interferonul au efect inhibitor asupra dezvoltării florei microbiene.

Asupra florei microbiene acționează și *factori imunitari* reprezentați de anticorpii neutralizanți sintetizați de celulele imunocompetente ale mucoasei bronșice.

Epurarea substanțelor volatile din sânge. Este posibilă datorită faptului că membrana alveolo-capilară este permeabilă pentru acestea. În clinică, halena respiratorie este unul din semnele caracteristice ale acidozei diabetice (miros acetonic), în coma hepatică (miros caracteristic dăt de metil-mercaptan) sau mirosul de amoniac din coma uremică.

Alcoolul se elimină prin plămâni în respirație, fapt folosit în medicina legală ca test al alcoolemiei la șoferi.

Absorbția la nivelul plămânilor. Se realizează prin procesul de difuzie. Drogurile liposolubile străbat membrana alveolo-capilară de 40 ori mai rapid ca pe cea intestinală și de încă două ori mai repede dacă administrarea se face sub formă de aerosoli. În terapeutică se utilizează curent această cale de administrare a unor medicamente aerosolizate.

Funcția metabolică și endocrină. Plămânul *sintetizează surfactantul* cu rolurile menționate anterior și care necesită de a fi continuu înlocuit, deoarece se degradează rapid și este în cea mai mare parte eliminat pe cale mucociliară sau resorbit de celulele alveolare.

Din lipide, plămânul *sintetizează prostaglandine*, din care unele au rol bronhoconstrictor, iar altele sunt bronhodilatatoare, influențând și circulația pulmonară. De asemenea, se *sintetizează prosacicline*, *tromboxani* și *leucotriene*. Tromboxanii sunt agreganți plachetari și bronhoconstrictori, iar prostaciclinele sunt antiagregante și bronhodilatatoare. Leucotrinele sunt bronhoconstrictoare.

În metabolismul proteic, plămânul poate *sintetiza proteine*. După țesutul cerebral, plămânul este cea mai importantă sursă de tromboplastină. Mari cantități de enzime de tipul kalicreinei și a enzimei de conversie se găsesc în plămân. Angiotensina și bradikinina sunt metabolizate cu ocazia rtaversării plămânului. Creșterea spectaculoasă a enzimei de conversie imediat după naștere asigură apariția angiotensinei II care determină creșterea presiunii în circulația pulmonară și închiderea canalului arterial.

Se pare că plămânii captează din sânge și pot sintetiza o parte de *catecolamine; histamina* poate fi, de asemenea, sintetizată de plămân.

Plămânul participă la *menținerea fluidității sângelui* prin sistemul fibrinolitic, care lezează cheagurile pulmonare și prin sinteza unor mari cantități de heparină.

Prin eliminarea CO_2 din mediul intern, plămânul intervine în *menținerea pH*-ului mediului intern.

În plămân s-a evidențiat prezența substanței P, CCK, somatostatinei, substanțe opioide cu rol necunoscut la acest nivel.

22.8. UNELE PARTICULARITĂȚI ALE RESPIRAȚIEI ÎN SERIA ANIMALĂ

22.8.1. DIFUZIA DIRECTĂ

Toate suprafețele celulare sunt permeabile pentru O_2, chiar și acelea care sunt impermeabile pentru apă. La organismele la care nu există un sistem circulator, oxigenul pătrunde direct prin difuzie. Pentru organismele acvatice mici, care nu depășesc 1 mm în diametru, difuzia asigură schimburile respiratorii. La *Protozoa, Porifera, Coelenterata, Nematoda, Rotifera,* unele *Anelida și Briozoa* oxigenul se obține direct prin difuzie.

La diverse organisme pot exista canale prin care circulă apa; O_2 poate difuza prin câteva straturi celulare, iar transportul lui poate fi facilitat de curenți citoplasmatici.

22.8.2. TEGUMENTUL CA ORGAN RESPIRATOR

Deoarece celulele sunt permeabile pentru O_2, toate animalele pluricelulare au și un grad oarecare de respirație tegumentară. Totuși, respirația tegumentară se desfășoară cu succes numai atunci când suprafața este umedă, subțire și ușor permeabilă.

La multe grupe de animale tegumentul este puternic vascularizat, constituind calea principală de schimb gazos. Respirația tegumentară o găsim la sipunculide, echiuroide și unele insecte acvatice. La țipar, 60% din oxigen se obține prin tegument și numai 40% prin branhii. Melcul obține 50% din O_2 prin egument și 50% prin plămân.

La pești, în timpul dezvoltării ontogenetice, respirația tegumentară apare înaintea celei branhiale.

La toate amfibiile respirația cutanată are mare importanță. Broasca obține în tot cursul anului, prin tegument, circa 50 ml/kg/oră O_2, în timp ce cantitatea de O_2 care pătrunde prin plămâni, iarna, este neglijabilă, iar vara ajunge la 130 ml/kg/oră. La broaște, în toate anotimpurile, eliminarea CO_2 prin tegument este mai mare decât pe cale pulmonară. La salamandră, 80% CO_2 și 65—75% O_2 se schimbă prin tegument. La un număr de specii suprafața capilarelor din tegument este aproape egală cu aceea din plămâni, dar există variații destul de mari (20% la formele cu piele uscată până la 76% la *Triturus,* din totalul schimburilor respiratorii, se realizează prin piele).

La șopârle, circa 4% din CO_2 și 2% O_2 difuzează prin piele.

La om, circa 1,4% din totalul CO_2 se pierde prin piele. Oxigenul poate pătrunde în piele din atmosferă sau din sânge (Evans, 1967), dar în proporție foarte redusă.

Reglarea respirației cutanate se realizează, îndeosebi, prin vasomotricitate.

22.8.3. BRANHIILE

Există câteva tipuri de *apendici respiratori*, intens vascularizați, care intră în categoria branhiilor. Ele pot fi externe sau interne. Din punct de vedere filogenetic, branhiile externe sunt considerate mai primitive, prezentând o serie de dezavantaje: pot atrage răpitorii; îngreuiează deplasarea; mișcarea apei deasupra suprafeței lor este intermitentă, fiind legată de mișcarea apendicilor sau de curenții de apă din mediul înconjurător. Plasarea branhiilor într-o cavitate le asigură protecția și acest lucru favorizează ventilarea lor prin dezvoltarea unui sistem de pompare a apei.

În evoluție s-a urmărit obținerea unei suprafețe respiratorii cât mai mari, care să poată fi găzduită, totuși, într-un spațiu restrâns. Pentru a satisface aceste cerințe, se menține un curent continuu de apă prin aparatul branhial, la o rată care depinde de nevoile în oxigen ale organismului. De asemenea, dispunerea capilarelor la nivelul branhiilor asigură un contact maxim între sângele circulant și apa inspirată; uneori, aceasta se realizează printr-un sistem multicapilar din epiteliul respirator, situație întâlnită și în plămânii mamiferelor, dar cel mai frecvent un gradient maxim apare ca urmare a curgerii în contracurent a sângelui venos și a apei bogate în oxigen (fig. 301, 302).

Mărirea eficienței respiratorii se realizează atât prin creșterea numărului branhiilor, cât și a capacității de oxigenare a sângelui.

Reglarea respirației poate fi realizată prin modificarea frecvenței și amplitudinii mișcărilor branhiale, dar și prin modificarea circulației sanguine.

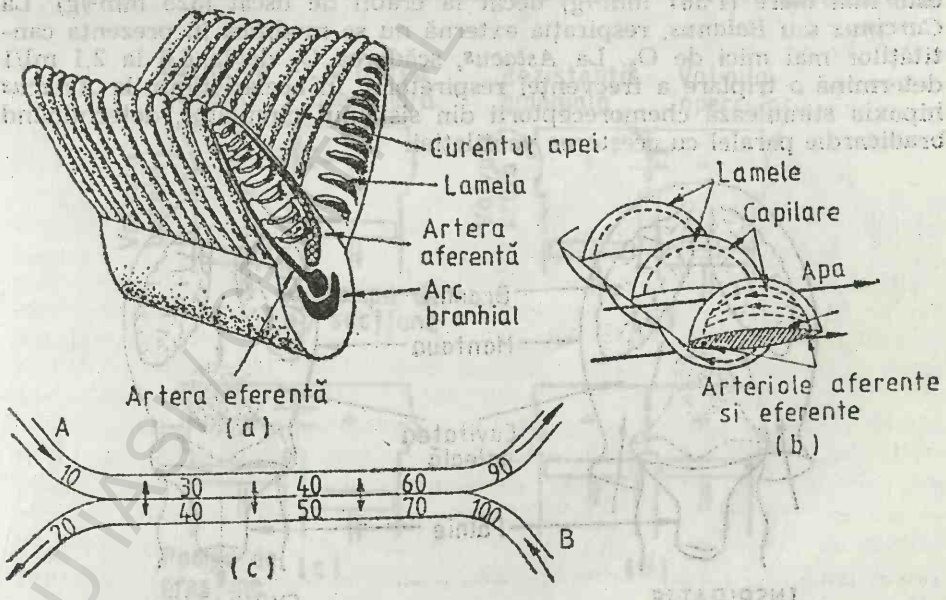


Fig. 301. Sistem de schimb gazos în contracurent la branhiile teleosteenilor:
a — sângele curge din arterele aferente în cele eferente prin vasele mici din lamelele branhiale, cum se vede în *b*; *c* — schema curgerii în contracurent (după H o a r).

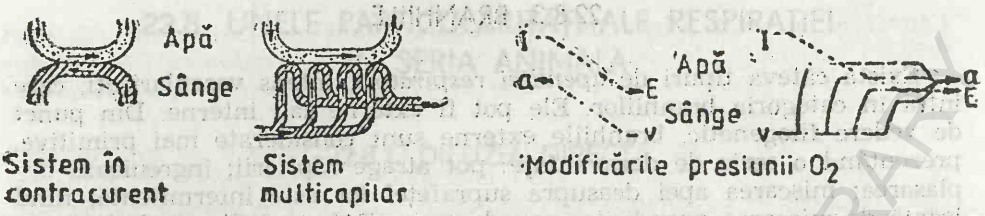


Fig. 302. Două moduri de facilitare a schimbului gazos în branhiile peștilor și schimbarea presiunii oxigenului din apa care se scurge deasupra branhiilor și sângele care curge prin ele:

I — P_{O_2} din apa inspirată; E — P_{O_2} din apa expirată; *a* — P_{O_2} din sânge arterial și *v* — P_{O_2} din sângele venos (după P i i p e r și S c h u m a n n).

Multe m o l u ș t e au branhii ciliate, iar curgerea apei este controlată de cili care-și modifică activitatea funcție de concentrația O_2 din apă. Moluștele bivalve închid valvele periodic sau reflex, curățind cavitatea paleală. *Mytilus* pompează 2,2—2,9 litri de apă/oră și absoarbe din apă 2—5% oxigen la 13°C, în timp ce la temperaturi mai ridicate cantitatea crește. Absorbția oxigenului de către unele gasteropode marine este mai mare (40—80%) decât la pelecypode.

La *Octopus* (fig. 303) se află 2 seturi de mușchi antagoniști (longitudinali și circulari), prin activitatea cărora cavitatea mantalei se mărește sau se micșorează. Apa intră prin deschiderea mantalei, scaldă branhiile, iar prin contracția mușchilor circulari mantaua se strânge în jurul gâtului și apa este expulzată prin pâlnie. Coordonarea activității musculare este realizată de creier sau prin ganglioni.

C r u s t a c e i i acvatici au branhii care sunt ventilate de mișcările scafognatitului. Suprafața branhială la crabii acvatici activi *(Callinectes)* este mai mare (1 367 mm^2/g) decât la crabii de uscat (325 mm^2/g). La *Carcinus* sau *Balanus*, respirația externă nu se modifică în prezența cantităților mai mici de O_2. La *Astacus*, scăderea O_2 de la 6,6 la 2,1 ml/l determină o triplare a frecvenței respiratorii. În același timp, la *Astacus* hipoxia stimulează chemoreceptorii din sistemul circulator, determinând bradicardie paralel cu creșterea ventilației.

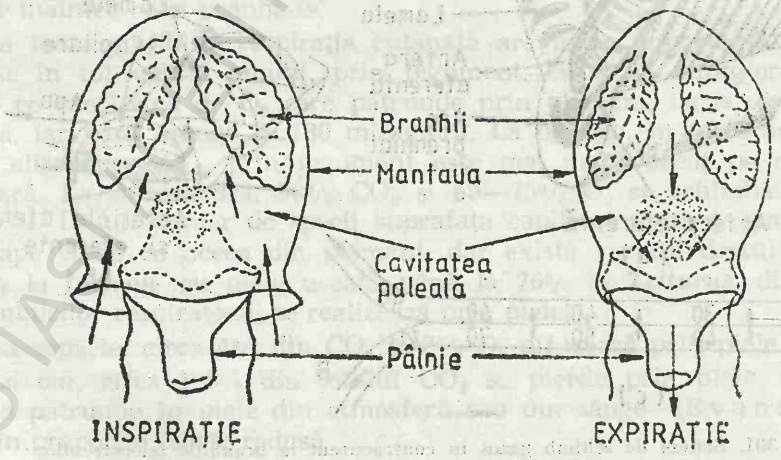


Fig. 303. Curgerea apei prin cavitatea paleală la *Octopus*; aria hașurată indică spațiul mort (după J o h a n s e n și L e n f a n t).

Multe insecte acvatice posedă branhii prin care O_2 ajunge direct în trahei. Branhii traheale există la nimfe de Odonata, Plecoptera, Trichoptera și Ephemeridee.

La pești, respirația se adaptează atât la activitatea desfășurată, cât și la condițiile de mediu. Volumul de apă pompat, raportat la masa corporală, este de 30 mai mare decât volumul de aer ce se deplasează prin plămâni. La peștii mai activi suprafața branhiilor, raportată pe unitate greutate corporală, este mai mare decât la speciile mai puțin mobile.

Unii pești care înnoată rapid își mențin tot timpul gura deschisă, prin care se asigură un curent continuu de apă la nivelul branhiilor. În general, branhiile se află între 2 „pompe" (fig. 304): *pompa bucală*, acționată de un număr de mușchi din planșeul bucal, care servește ca o pompă de presiune și o *pompă branhială*, reprezentată de mișcările operculului, care servește ca o pompă aspiratoare. Un ciclu începe prin deschiderea gurii, care determină o ușoară presiune negativă în cavitatea branhială și bucală. Prin închiderea ermetică a gurii (fig. 304, *b*) cu ajutorul valvulei bucale-membrană aflată pe fața internă a maxilarului, apare o presiune pozitivă în cavitatea bucală care forțează trecerea apei în cavitatea operculară și care va scălda branhiile *(c)*. Acesta este efectul pompei de presiune.

În paralel au loc și mișcările operculului. În primul rând abducția operculului are loc în momentul în care membrana branhiostegală (valva operculară) este închisă, evitând pătrunderea apei dinspre partea posterioară. În felul acesta apa este aspirată numai din cavitatea bucală în cea operculară (pompa aspiratoare). Apoi mișcările de adducție, care se succed, măresc presiunea în cavitatea operculară, valvele operculare se

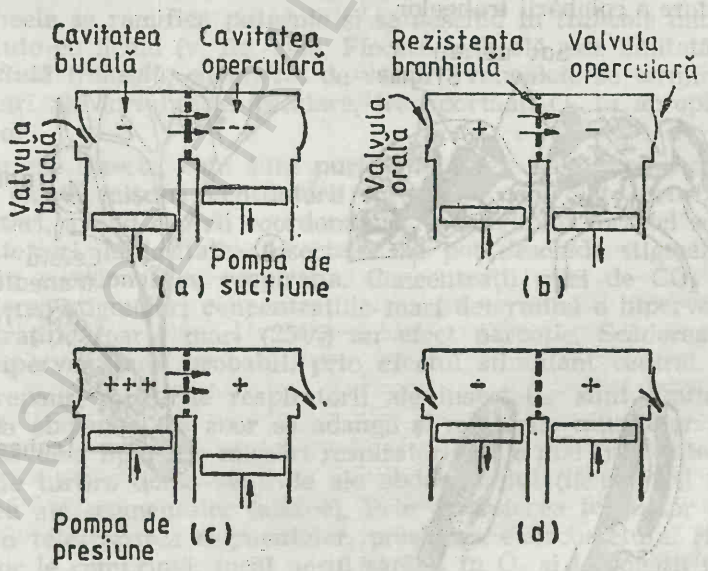


Fig. 304. Schema mecanismului pompei duble pentru ventilarea branhiilor la pești. În *a* domină acțiunea pompei aspiratoare, iar în *c* pompa de presiune bucală forțează apa printre branhii. Fazele de tranziție din *b* și *d* ocupă 1/10 din ciclul total (după Hoar).

deschid și apa se scurge posterior din cavitatea branhială. După închiderea operculului gura se deschide din nou și reîncepe alt ciclu.

La unii pești (crap) apa scaldă continuu branhiile; la alții (păstrăv) curentul de apă este periodic. La păstrăv respirația în repaus se realizează cu precădere prin mușchii bucali; în ventilația profundă intră în activitate mușchii branhiali.

La mulți pești ritmul respirator normal este întrerupt periodic prin închiderea operculului și schimbarea sensului curentului de apă — este ca o „tuse" care curăță cavitatea branhială.

Când P_{O_2} din apă scade volumul ventilator crește evident, frecvența respiratorie crește moderat, debitul sistolic crește puternic, iar frecvența cardiacă scade. Când P_{CO_2} crește amplitudinea respiratorie crește, frecvența respiratorie scade, iar frecvența cardiacă crește. Controlul exercitat de P_{O_2} este mai important decât cel exercitat de P_{CO_2}. La mulți pești, odată cu scăderea P_{O_2} din mediu, consumul de O_2 se mărește, datorită efortului suplimentar necesar ventilației. Dacă crește temperatura, inițial crește volumul ventilator, iar apoi frecvența.

Mișcările respiratorii ritmice sunt declanșate de activitatea spontană a centrului bulbar. Localizarea chemoreceptorilor pentru O_2 și CO_2 nu este sigură; probabil că există atât receptori centrali, cât și periferici.

22.8.4. RESPIRAȚIA TRAHEALĂ

Traheele se găsesc la insecte, onychophora, unii păianjeni, diplopode și chilopode. Prin ele aerul este transportat direct la celule, fără intervenția sângelui (fig. 305, 306). Fiecare trahee prezintă un epiteliu extern, care se continuă cu hipoderma și o intimă, care se continuă cu cuticula, alcătuind un ansamblu ce formează *tenidii* (spirale chitinoase) cu rol de evitare a colabării traheelor.

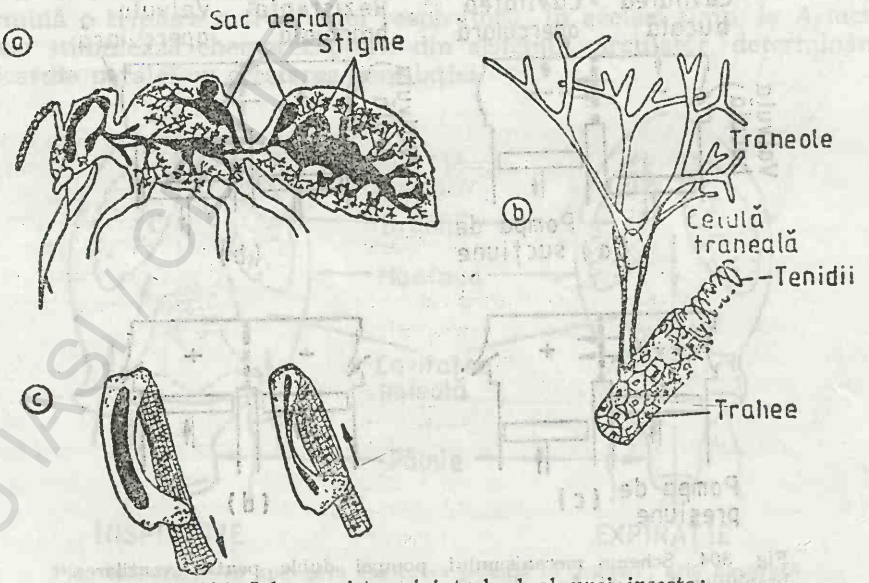


Fig. 305. Schema sistemului traheal al unei insecte:
a — albina; *b* — structura fină a traheei; *c* — mecanismul de închidere a stigmei (după Benzlin).

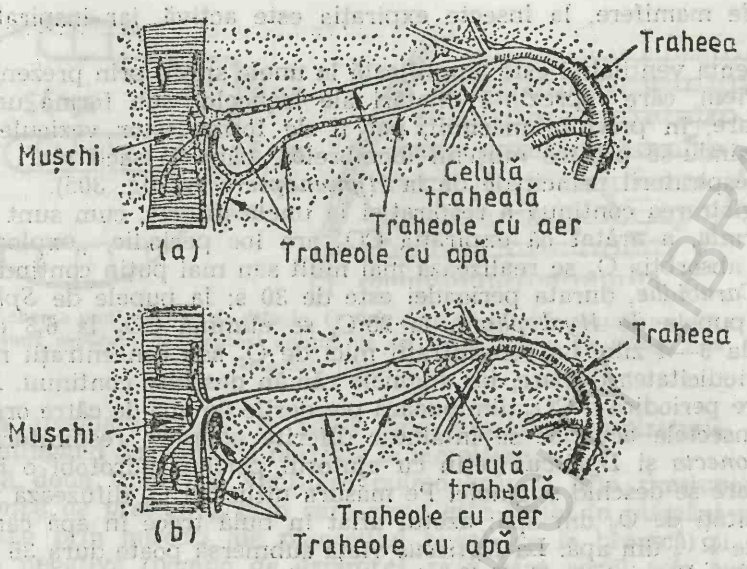


Fig. 306. Schema deplasării lichidului în traheole:
a — în repaus; *b* — în activitate.

Traheele se deschid la exterior prin *stigme;* unele, totuși, primesc oxigen din branhii. De regulă, stigmele prezintă diverse tipuri de valvule acționate de mușchi, putând avea și „filtre". Stigmele unice pot servi atât pentru inspirație, cât și pentru expirație, dar, de regulă, există numeroase stigme din care unele (obișnuit cele anterioare) servesc pentru inspirație, iar altele pentru expirație.

Traheele se ramifică puternic și se deschid în *traheole* mici, care pot fi umplute cu lichid (v. fig. 306). Fiecare traheolă este limitată la origine de o *celulă traheală*, ca un fel de valvă. Traheolele se termină pe niște invaginări ale membranei celulare, transportând O_2 în apropierea mitocondriilor.

La unele insecte, cum sunt puricii, stigmele sunt mereu deschise. De regulă, există mișcări ventilatorii care sunt controlate prin ganglionii segmentari, având centrii coordonatori în ganglionii toracici sau abdominali anteriori. Majoritatea insectelor își pot deschide stigmele independent sau coordonat cu respirația. Concentrații mici de CO_2 stimulează deschiderea stigmelor; concentrațiile mari determină o hiperventilare, iar concentrațiile foarte mari (25%) au efect narcotic. Scăderea O_2 determină hiperventilare, probabil, prin efectul stimulant central.

În repaus, mișcările respiratorii ale insectelor sunt limitate, în general, la abdomen. În zbor se adaugă și mișcările mușchilor respiratori. Există diverse tipuri de mișcări respiratorii, cele mai frecvente fiind mișcările de turtire dorso-ventrale ale abdomenului (lăcuste) și mișcări telescopice ale segmentelor (albine). Prin apropierea tergitelor de sternite sau prin telescoparea segmentelor, presiunea exoscheletului rigid asupra traheelor le comprimă, încât aerul sărăcit în O_2 și îmbogățit în CO_2 este eliminat la exterior. În timpul relaxării musculaturii, diametrele revin la valoarea inițială, datorită spiralelor elastice ale traheelor și elasticității chitinei tegumentului și aerul proaspăt este aspirat. Deci, spre deo-

sebire de mamifere, la insecte expirația este activă, iar inspirația este pasivă.

Eficiența ventilației este amplificată la unele specii prin prezența unor saci aerieni, care reprezintă dilatări ale traheelor sub forma unor baloane care, în privința mărimii, pot fi de forma unor vezicule foarte fine, găsindu-se printre mușchii membrelor, până la sacii mari din tuburile respiratorii principale de la *Hymenoptera* (v. fig. 305).

Înregistrarea continuă a respirației la unele insecte, cum sunt larvele de *Phormia*, a arătat că expirația CO_2 are loc periodic, „exploziv", în timp ce absorbția O_2 se realizează mai mult sau mai puțin continuu. Astfel, la *Carabidae*, durata perioadei este de 30 s; la pupele de *Sphinx*-24 ore; la pupele de *Hyalophora*, la 25°C, se elimină CO_2 la 6,3 ore, iar la 1°C, la 3—4 zile. La concentrații mici de O_2 sau concentrații mari de CO_2 periodicitatea dispare, iar stigmele rămân deschise continuu. Această eliminare periodică a CO_2 diminuează pierderile de apă de către organism.

La insectele acvatice se întâlnesc diferite adaptări respiratorii. Astfel, *Notonecta* și *Dytiscus* reține cu ajutorul porilor hidrofobi o bulă de aer în care se deschid stigmele. Pe măsura utilizării O_2 difuzează în bulă noi cantități de O_2 din apă; azotul aflat în bulă trece în apă când P_{N_2} depășește P_{N_2} din apă. La *Dytiscus* viața submersă poate dura 36 de ore.

La alte *Hemiptera* și *Coleoptera* acvatice există un „plastrom" din peri foarte deși ($2{,}5.10^8/cm^2$). Acest plastrom reține un strat subțire de gaz prin care difuzează O_2, *obținându-se o branhie artificială* (fizică) *permanentă*.

La larvele și nimfele libelulelor rectul este transformat în aparat respirator și cuprinde în interiorul său *branhiile traheale*. Extremitatea abdomenului poartă 5 apendice lanceolate, care apropiindu-se se închid complet, transformând, în acest mod, rectul într-o cameră branhială.

22.8.5. RESPIRAȚIA PULMONARĂ

Toate tipurile de plămâni prezintă o suprafață umedă prin care difuzează gazele respiratorii și se poate evapora apa; de aceea, plămânii trebuie să fie protejați de uscăciune.

Plămânii de difuzie. Multe arachnide — păianjeni și scorpioni — prezintă plămânii sub forma foilor unei cărți (fig. 307). Aceștia se deschid la exterior printr-o stigmă, iar în interior conțin tuburi care servesc pentru oxigenarea sângelui. Acești plămâni nu prezintă un sistem de ventilație; deplasarea gazelor respiratorii în plămân și la exterior se realizează numai prin difuzie, de unde și numele plămânilor — *„de difuzie"*.

La melc, cavitatea mantalei este modificată într-un plămân ce se deschide la exterior printr-un pneumostom, care poate fi închis sau deschis, în funcție de condițiile respiratorii (activitatea metabolică, temperatura și CO_2 din mediu). Difuzia este asigurată chiar la un gradient de 1—2 mmHg, deoarece suprafața este mare, iar metabolismul scăzut. Deschiderea pneumostomului este stimulată de CO_2. Totuși, deplasarea aerului proaspăt înplămân este atât de lentă, încât nici un animal terestru mare, la care rata metabolică este ridicată, nu depinde de tipul plămânilor de difuzie.

Plămânii de ventilație. Venitlația activă a plămânilor este o achiziție recentă. La unele urodele primitive plămânii sunt netezi; la majoritatea amfibienilor și reptilelor ei prezintă septuri, iar la mamifere prezintă

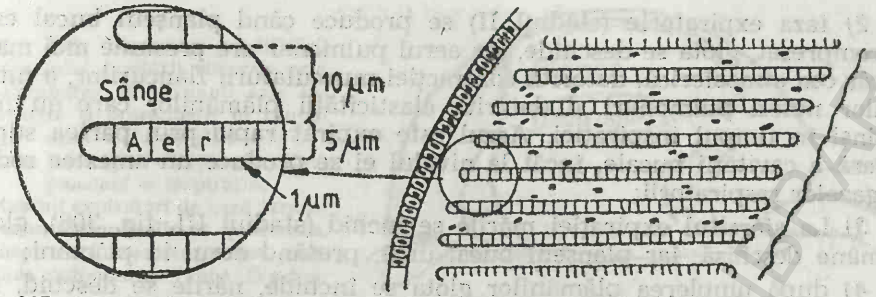


Fig. 307. Schema unui plămân de difuzie. O serie de plăci subțiri, așezate paralel și umplute cu sânge, sunt separate de straturi subțiri de aer. Măsurătorile din stânga s-au făcut la *Tarantula* (după S t e e n).

structura alveolară tipică. În acest mod suprafața respiratorie crește treptat, atingând dezvoltarea maximă la mamifere.

Există două tipuri de ventilare pulmonară: *1)* prin presiunea pozitivă *(pompă de presiune)*, prin care aerul este forțat în plămâni prin înghițire sau prin mișcări ale planșeului bucal (ca la broască) și *2)* prin presiune negativă *(pompă de aspirare)*, prin care aerul este aspirat ca urmare a creșterii spațiului din jurul plămânilor (situație care a fost prezentată la mamifere).

La b a t r a c i e n i ventilația plămânilor se realizează prin contracția musculaturii din pereții cavității bucale, a flancurilor și a mușchilor netezi din plămâni.

Activitățile musculare se desfășoară în următoarea ordine (G a n s, 1969) (fig. 308):

1) înainte de expirație planșeul bucal coboară și aerul pătrunde prin nări în cavitatea bucală (stadiul I, fig. 308);

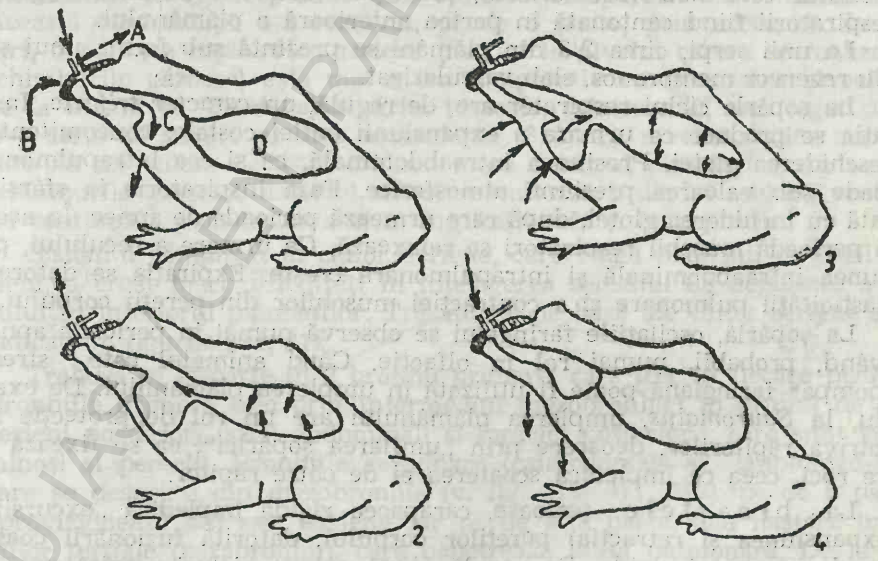


Fig. 308. Mișcările respiratorii la broască:

A, *B* — masca pentru colectarea aerului în vederea analizei. Săgețile indică sensul curgerii aerului în cavitatea bucală (*C*) și în plămâni (*D*). În stadiul 2 se observă cum aerul expirat ocolește gazul inhalat, care se află în cavitatea bucală (după G a n s și col.).

2) faza expiratorie (stadiul II) se produce când planșeul bucal este decompresat, glota se deschide, iar aerul pulmonar are presiune mai mare decât cea atmosferică, datorită contracției musculaturii flancurilor, a mușchilor netezi pulmonari și datorită elasticității plămânilor care au fost întinși în timpul inspirației. Aerul este expirat rapid prin partea superioară a cavității bucale, încât la nivelul ei se produce un amestec redus al gazelor respiratorii;

3) La sfârșitul expirației mările se închid (stadiul III, fig. 308), glota rămâne deschisă, iar planșeul bucal urcă, presând aerul în plămâni;

4) după umplerea plămânilor glota se închide, nările se deschid, iar pompa bucofaringiană execută mișcări oscilatorii, primenind aerul din cavitatea bucală (stadiul IV).

Deoarece cavitatea bucofaringiană este căptușită cu un epiteliu umed, vascularizat, oscilațiile bucofaringiene cu glota închisă contribuie la realizarea schimburilor gazoase la acest nivel, care pot avea o semnificație deosebită, în special la temperaturi ridicate. De exemplu, la *Amlystoma*, creșterea temperaturii mediului de la 10°C la 25°C intensifică ventilarea pulmonară numai de 3 ori, în timp ce aerul deplasat prin cavitatea bucală, crește de 25 ori. Centrii care coordonează aceste mișcări se află în bulb.

La unele r e p t i l e mecanismul de bază al umplerii plămânilor este reprezentat de *pompa de sucțiune*, datorită expansiunii coastelor și a pereților corpului, care creează presiune negativă intrapulmonară ce determină inspirația.

Plămânul reptilelor are o suprafață mai mare comparativ cu amfibiile, iar căile aeriene sunt mai complicate. Există o trahee diferențiată care, la majoritatea reptilelor, se subdivide în bronhii. Plămânul conține fibre elastice și fibre musculare netede. De regulă, porțiunea caudală a plămânului este slab vascularizată, principala zonă de schimb al gazelor respiratorii fiind cantonată în partea anterioară a plămânului.

La unii șerpi, circa 2/3 din plămâni se prezintă sub forma unui simplu rezervor membranos, slab vascularizat.

La șopârle ciclul respirator are, de regulă, un *caracter trifazic*. Inspirația se produce ca urmare a expansiunii cutiei costale, concomitent cu deschiderea glotei. Presiunea intraabdominală, ca și cea intrapulmonară, scade sub valoarea presiunii atmosferice. Faza inspiratorie ia sfârșit o dată cu închiderea glotei, după care urmează perioada de apnee. În această perioadă mușchii respiratori se relaxează. Ca urmare a reculului, presiunea intraabdominală și intrapulmonară crește. Expirația se datorează elasticității pulmonare și a contracției mușchilor din pereții corpului.

La șopârlă, oscilațiile faringelui se observă numai în perioada apneei, având, probabil, numai rol în olfacție. Când animalul este stresat, „pompa" faringiană poate fi utilizată în umplerea plămânului. De exemplu, la *Sauromalus*, umplerea plămânului are un rol de protecție împotriva răpitorilor, deoarece prin „umflarea șopârlei", ea se fixează între roci, ceea ce împiedică scoaterea ei de către răpitor.

La b r o a ș t e l e testoase, carapacea rigidă împiedică „excursiile" (expansiunea și retracția) pereților corpului, datorită fuzionării coastelor de carapacei rigide. De regulă, după câteva cicluri respiratorii, urmează o *perioadă de apnee*. Pompa faringiană acționează în perioada apneei, ca și la șopârlă, având același rol. Plămânul este situat între viscere și calota carapacei (fig. 309). La broasca țestoasă *Testudo graeca*, venti-

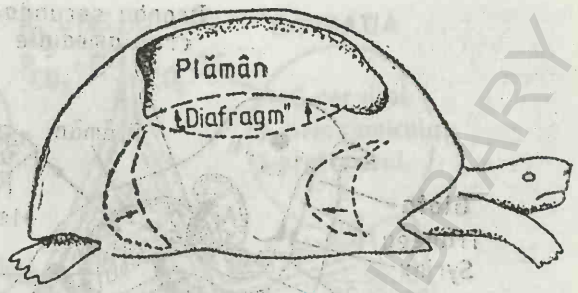


Fig. 309. Diagrama modificării volumului cavității viscerale prin schimbarea dimensiunii sale anterioare și posterioare în timpul unui ciclu respirator: *linia întreruptă* = expirația; *linia punctată* = inspirația. Mușchii expiratori de bază: transversus abdominalis, tr. pectoralis. Inspiratori: serratus major, obliquus abdominalis (după G a n s).

lația plămânului se realizează prin modificarea volumului cavității toraco-peritoneale, prin modificarea poziției membrelor. Presiunea necesară expirației se realizează prin intervenția mușchilor care retrag membrele și centura scapulară în cochilie, comprimând viscerele din spatele lor. Prin această activitate musculară presiunea intraperitoneală crește și se transmite plămânului prin intermediul „diafragmului". În inspirație mușchii antagoniști produc un efect opus, adică determină scăderea presiunii din cavitatea viscerală, care cauzează scăderea presiunii intrapulmonare sub cea atmosferică, favorizând inflația (umplerea) plămânului. Datorită rigidității cochiliei, elasticitatea plămânului nu poate contribui la actul expirației, din care cauză ambele procese respiratorii (inspirația și expirația) sunt procese active.

La țestoase, pompa bucofarongiană, care funcționează în faza de apnee, nu contribuie la ventilarea pulmonară, ci are numai rol olfactiv.

La păsări respirația este tot pulmonară. La prima vedere pare curios faptul că volumul pulmonar al păsărilor este redus comparativ cu al mamiferelor, cu toate că la păsări atât metabolismul bazal, cât și cheltuielile energetice, sunt mai ridicate comparativ cu mamiferele. Această contradicție s-a rezolvat, pe de o parte, prin aceea că, la păsări, densitatea *capilarelor aeriene* (nuități la nivelul cărora se realizează schimburile gazoase) este mai mare comparativ cu densitatea alveolelor de la mamifere. Pe de altă parte, toracele, relativ mic, este legat printr-o serie de tuburi cu *sacii aerieni* (fig. 310). La nivelul sacilor aerieni, care au un volum de 3—4 ori mai mare decât al plămânilor, nu au loc schimburile gazoase, datorită slabei vascularizări, dar ei asigură ventilația continuă a plămânilor atât în inspirație, cât și în expirație.

Sistemul complicat al căilor aeriene, care leagă plămânii de sacii aerieni, a creat mari dificultăți în înțelegerea sensului de deplasare a aerului în interiorul plămânilor. Trăsăturile de bază ale căilor aeriene sunt indicate în figurile 311, 312.

Traheea se împarte în 2 bronhii primare, care trec în fiecare plămân. Bronhiile primare trec prin intermediul mezobronhiei în grupul de saci aerieni posteriori (sacii abdominali și toracici posteriori), care sunt voluminoși și perechi. Bronhiile secundare (caudodorsale și craniomediale), care se desprind din mezobronhie (v. fig. 310, 311, 312), pe de o parte, aprovizionează alți saci aerieni, iar pe de altă parte, dau naștere bronhiilor terțiale (parabronhii), care penetrează masa pulmonară. De la parabronhii radiază numeroase tuburi numite *capilare aeriene pulmonare*. Aceste capilare aeriene, având un diametru de circa 10 μm, sunt dublate de o rețea bogată și fină de capilare sangvine, la nivelul cărora se rea-

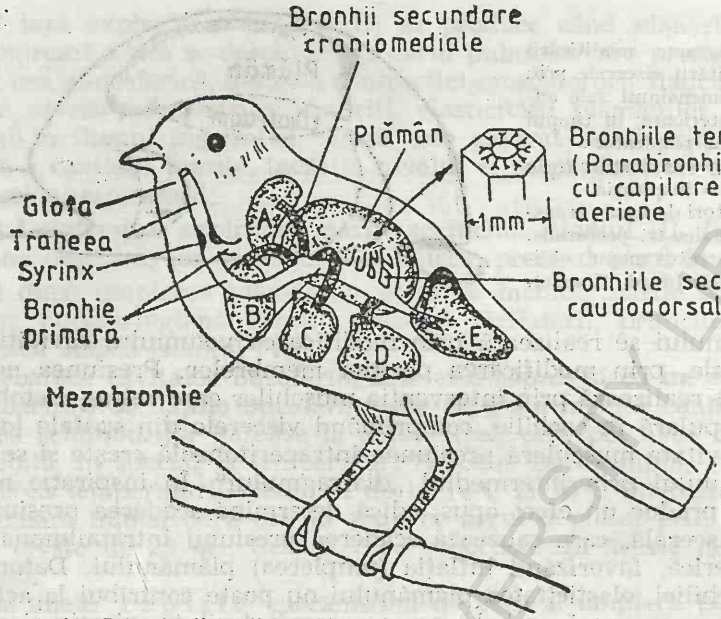


Fig. 310. Conexiunile căilor respiratorii la păsări. Sacii aerieni cervicali (*A*), interclaviculari (*B*), anteriori toracici (*C*), posterior toracici (*D*), abdominali (*E*). Sacii sunt legați direct de mezobronhie prin *bronhii secundare*, care pătrund și dau naștere la *bronhii terțiare* (parabronhii), de la care radiază capilarele aeriene.

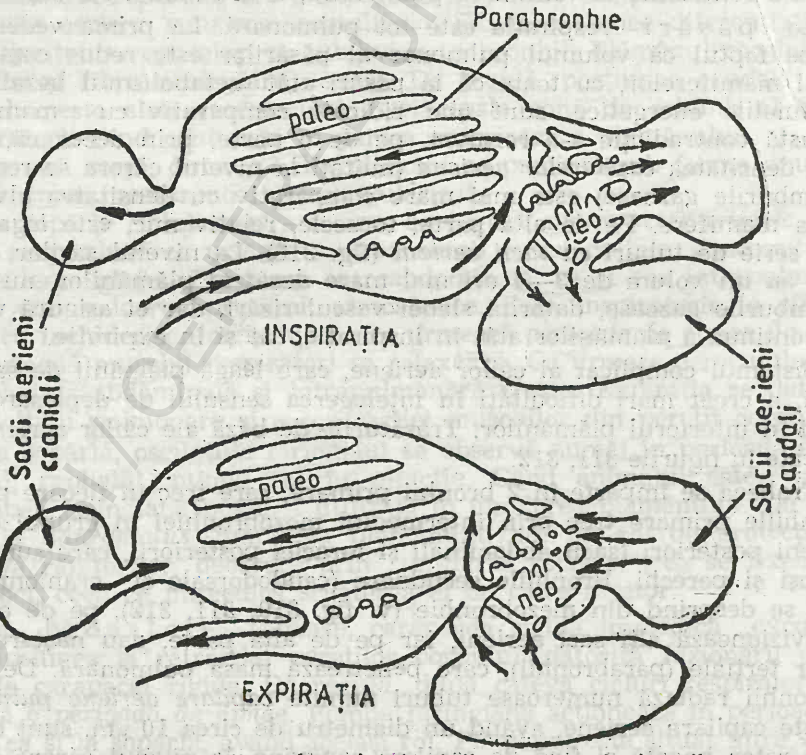


Fig. 311. Sensul curgerii gazelor prin plămânii păsărilor și ai sacilor aerieni în inspirație și expirație. În paleoplămân sensul aerului este unidirecțional atât în inspirație, cât și în expirație (după G o r d o n).

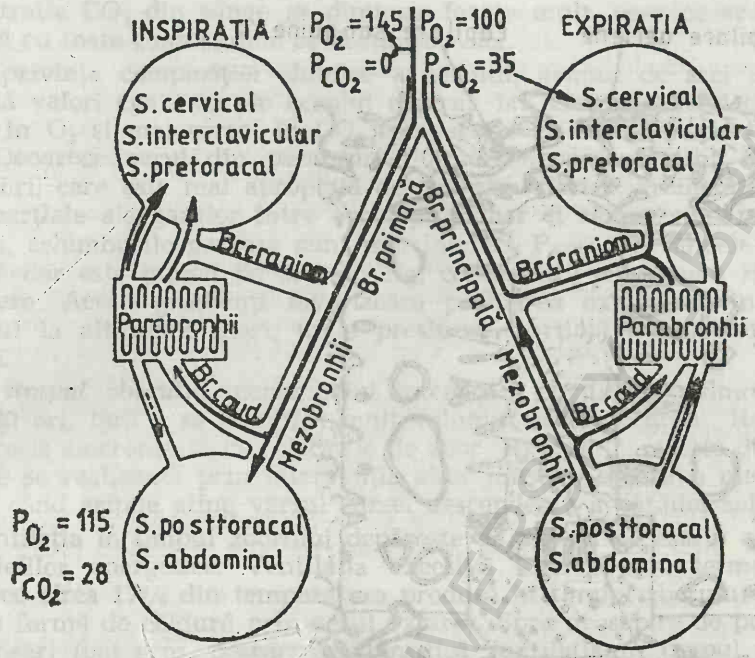


Fig. 312. Schema căilor respiratorii cu indicarea sensului curgerii aerului în inspirație (*stanga*) și expirație (*dreapta*). Este indicată compoziția aerului inspirat, expirat și la nivelul sacilor aerieni (desen modificat, după P e n z l i n).

lizează schimbul de gaze. (fig. 313). La nivelul capilarelor circulația aerului și a sângelui se face în contracurent, ceea ce favorizează schimbul de gaze. Deci, capilarele aeriene sunt analoge alveolelor pulmonare de la mamifere. La speciile care prezintă un consum mare de oxigen (porumbeii), capilarele aeriene ale unei unități se anastomozează cu cele ale unităților vecine. La speciile mai puțin active aceste conexiuni lipsesc.

Majoritatea păsărilor actuale posedă două mase pulmonare bilaterale distincte.

Plămânii principali reprezintă *paleoplămânii,* iar masa pulmonară mai redusă, localizată mai ventral, se numește *neoplămân,* care a fost mai slab studiat; la pinguini lipsește (v. fig. 311).

La păsări, inspirația este determinată de mărirea cavității toraco-abdominale sub acțiunea mușchilor inspiratori. Sternul pendulează înainte și înapoi, mărind diametrul toraco-abdominal în planul dorso-ventral. Concomitent coastele se deplasează lateral, mărind diametrul transversal al cavității. În expirație, mușchii expiratori antagonici cresc presiunea în interiorul căilor aeriene.

La păsări, spre deosebire de mamifere, complianța plămânilor este redusă, aceștia fiind relativ rigizi. Zonele sistemului respirator, la care complianța este mare, sunt îndeosebi sacii aerieni și pereții corpului din jurul lor.

La păsări, volumul întregului sistem respirator este de 2—3 ori mai mare, comparativ cu mamiferele de aceeași talie. Aceasta s-a realizat pe seama volumului mare al sacilor aerieni. Volumul întregului sistem respirator al unui pui de găină de 2 kg este de circa 200 ml, iar volumul

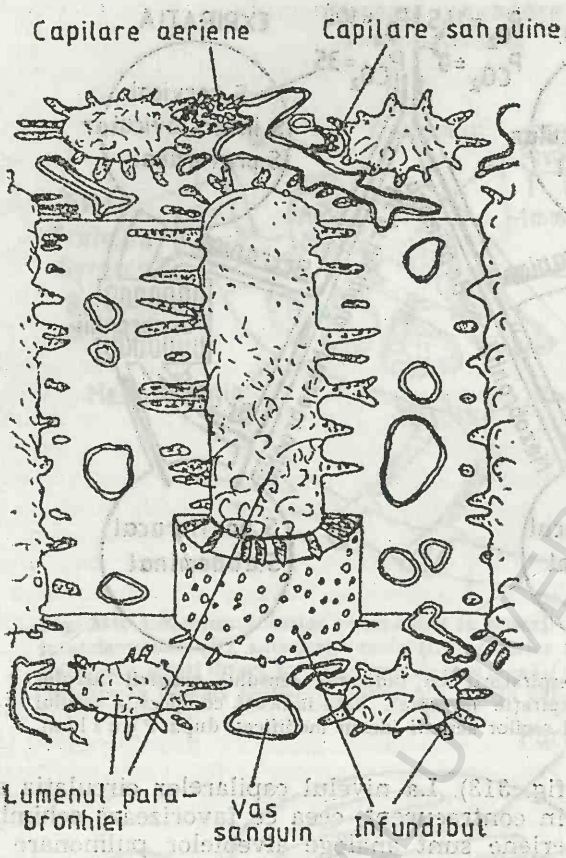


Fig. 313. Reprezentarea semischematică a parabronhiei. Schimbul gazos se realizează între capilarele aeriene și capilarele sanguine.

aerului curent este aproximativ egal cu volumul pulmonar, fiind de circa 25 ml.

Atât inspirația, cât și expirația, se realizează într-un mod activ. Când ambele grupe de saci aerieni se dilată, aerul proaspăt inspirat, împreună cu aerul spațiului mort din trahee și căile bronșice, trece direct în sacii posteriori, iar în plămâni pătrunde un volum redus de aer prin bronhiile secundare caudodorsale. În inspirație, odată cu mărirea volumului sacilor aerieni, volumul plămânilor scade, ceea ce determină trecerea aerului din plămâni în sacii anteriori. De aici reiese că grupul anterior de saci aerieni reprezintă un rezervor al gazului expirat de plămâni în timpul inspirației, iar cantitatea de aer care trece prin plămâni în inspirație, este redusă.

Volumul cel mai mare de aer circulă prin plămâni în timpul expirației, când volumul toracelui scade; aceasta determină trecerea aerului din grupul posterior de saci aerieni în parabronhii. Deci, prin plămâni, aerul trece îndeosebi în expirație.

Spațiul mort din trahee, care deseori prezintă o lungime mare, și cel *din bronhiile primare* (principale), prezintă importanță pentru menținerea concentrației CO_2 din sânge. Dacă la nivelul suprafeței respiratorii (parabronhiilor) ar circula numai aer, cu compoziția celui din atmosferă,

concentrația CO_2 din sânge ar diminua foarte mult, ceea ce ar duce la alcaloză cu toate consecințele ce decurg de aici.

În privința compoziției chimice a aerului, grupul de saci anteriori prezintă valori egale cu ale aerului expirat, iar sacii posteriori sunt mai bogați în O_2 și mai săraci în CO_2 comparativ cu sacii anteriori (v. fig. 312). Deoarece aerul din parabronhii are compoziția aerului din sacii posteriori, care este mai apropiată de cea atmosferică, gradienții tensiunilor parțiale ale gazelor între aerul pulmonar și sânge, sunt mai mari și, deci, schimburile gazoase sunt mai intense. P_{CO_2} din sângele arterial al păsărilor este numai de 28 mm Hg, comparativ cu 40 mm Hg de la mamifere. Acești gradienți favorizează preluarea oxigenului în timpul zborului la altitudini mari, unde presiunea parțială a oxigenului este scăzută.

În timpul zborului, porumbelul intensifică ventilația pulmonară de circa 20 ori, fără a se modifica mult volumul aerului curent. Respirația este precis sincronizată cu mișcările de zbor, cu toate că aceste două acte diferite se realizează prin intervenția altor mușchi; expirația maximă se obține când aripile ating vârful cursei descendente a bătăilor sale.

Ventilația în timpul zborului depășește de 2,5 ori necesarul acoperirii cheltuielilor energetice. Ventilația excesivă intervine în termoreglare, deoarece circa 17% din temperatura produsă în timpul zborului se pierde sub formă de căldură prin aerul expirat. Spre deosebire de porumbel, alte păsări (bot gros, pescăruș) intensifică ventilația în timpul zborului atât prin mărirea frecvenței, cât și a volumului aerului curent.

Unele păsări folosesc sistemul respirator ca *mecanism al termolizei.* Din această cauză, în perioada căldurilor mari, păsările stau cu gura deschisă și respiră foarte activ, eliminând la exterior excesul de căldură. Polipneea (respirațiile dese) poate duce la hipocapnie (scăderea concentrației CO_2 din sânge) și alcaloză.

22.9. RESPIRAȚIA LA ANIMALELE SCUFUNDĂTOARE

Specii de animale cu respirație aeriană, dar care se pot scufunda, găsim în cadrul majorității grupelor mari de animale (insecte, păianjeni, reprezentanți din fiecare clasă a vertebratelor terestre). „Specializarea" animalelor acvatice, care respiră aerul atmosferic, a mers în direcția posibilității formării unor rezerve de oxigen, a utilizării lui cu mare economie și capacitatea de a putea realiza datoria de oxigen.

Reptilele nu-și fac rezerve speciale de aer atmosferic înaintea scufundărilor. În submersie folosesc mai eficient rezervele obișnuite de O_2, sub formă de Hb_4O_8 sau mioglobină. De pildă, un aligator de 3 kg are un volum pulmonar de circa 300 ml, care conține 51 ml O_2 și un volum sanguin în care se găsesc 8 ml O_2. Deci, în corpul animalului se găsesc 59 ml O_2 ca rezervă constantă. La suprafața apei, animalul consumă 4 ml/minut. Deci, dacă animalul încetează să efectueze mișcări respiratorii, această rezervă îi ajunge „în aer" pentru circa 15 min. Dacă animalul se scufundă, aceeași rezervă ajunge pentru 2 ore. Faptul se explică printr-o economie severă de O_2 și printr-o distribuție caracteristică a gazului. Dacă „în aer" frecvența cardiacă este de 41 de bătăi/minut, sub apă ea se reduce la 2—3 bătăi/minut. (bradicardie). Prin aceasta,

se economisește o cantitate considerabilă de O_2, care era consumată de miocard. Bradicardia este posibilă, deoarece debitul sangvin muscular poate fi mult redus, sub apă deplasările fiind mai ușoare, datorită reducerii greutății corpului scufundat. Irigarea mușchilor poate fi chiar blocată, aceștia „lucrând" în condițiile datoriei de oxigen; se reduce, de asemenea, debitul în viscere și piele. Se menține, însă, asigurarea cu O_2 a inimii și a sistemului nervos (structuri vitale).

Procese similare se realizează și la păsările și mamiferele care se scufundă.

Omul, în cursul scufundării, trebuie să-și ventileze plămânii pentru continua oxigenare a sângelui și pentru perfuzarea tuturor țesuturilor. Mușchii respiratori nu pot învinge presiunile hidrostatice mari, care se exercită asupra corpului de la un anumit nivel (la fiecare 10 m adâncime presiunea crește cu o atmosferă). În consecință, scafandrii autonomi respiră gaze sub presiune din butelii. Plămânii sunt destinși de presiunea gazelor care li se furnizează din aceste dispozitive și care trebuie să fie egală cu presiunea mediului înconjurător. Acest mod de respirație prezintă două pericole: *1)* toxicitatea gazelor care se dizolvă în organism în cantități excesive sub presiune și *2)* ieșirea gazelor din soluție sub forma de bule care se dilată, afectând circulația și lezând țesuturile, în cazul unei decomprimări bruște.

Gazele periculoase, în caz de imersie, sunt N_2 și O_2. Cu cât crește presiunea gazelor din dispozitivele respiratorii, cu atât ele se dizolvă în cantități mai mari în lichidele corporale cu care se realizează echilibrul. O_2 la presiunea parțială pe care o atinge la 60 m adâncime exercită efecte toxice. Pericolul se poate înlătura prin diminuarea progresivă a procentului de O_2 din amestecul gazos folosit în respirație. Azotul se dizolvă mai greu și reclamă o oră sau mai mult pentru a atinge echilibrul. Dacă echilibrul a fost stabilit, apar fenomene toxice și la 40 m adâncice N_2 datorită faptului că se dizolvă ușor în lipide, se dizolvă în cantitate mare în lipidele din membranele neuronilor, exercitând un efect narcotic. Pericolul poate fi înlăturat prin înlocuirea N_2 în amestecul de gaze din butelii cu heliu, care este mai puțin solubil și nu este toxic.

În timpul *revenirii la suprafață,* gazele care se dizolvaseră în cantități mari în organism ies din soluție, tinzându-se spre echilibru în noile condiții de presiune. Dacă ridicarea se face lent, gazele ies din soluție treptat și pot fi eliminate pe cale respiratorie. Dacă ascensiunea se face rapid, datorită decomprimării bruște, gazele ies din soluție brusc sub formă de bule (aeroembolii) care pot bloca circulația, îndeosebi în capilare.

Animalele cu respirație aeriană, bune scufundătoare, prezintă o serie de adaptări, datorită cărora sunt evitate pericolele „narcozei cu azot" și ale răului de decompresiune. În primul rând, aceste animale nu-și ventilează plămânii sub apă, deci nu vin în contact cu noi cantități de gaze sub presiune. În adâncuri coboară numai cu aerul conținut în arborele respirator. Firește, la presiuni ridicate, pot fi solubilizate gazele acestui volum, dar cum volumul respectiv nu este excesiv nu există un pericol deosebit. Pentru a preveni orice risc, există unele adaptări suplimentare. Astfel, focile cenușii și elefanții de mare își reduc chiar acest volum, expirând înainte de scufundare. La balene, inelele cartilaginoase de pe traiectul căilor aeriene se extind mult de-a lungul unor conducte intrapulmonare. În acest mod aceste căi aeriene se comprimă sub presiune.

Cușca toracică a mamiferelor scufundătoare este puternic compresibilă, din cauza numeroaselor coaste false (nelegate de stern); marile balene sunt chiar lipsite de stern și au o singură pereche de coaste adevărate. Prin comprimarea toracelui și a plămânilor, aerul din zonele alveolare de schimb respirator este expulzat în căile aeriene rigide, prin pereții cărora nu se face schimb de gaze (spațiul mort), și prin care azotul nu poate fi preluat în sânge. Comprimarea plămâunlui duce la „turtirea" multor capilare pulmonare, prin care se diminuează circulația pulmonară și, deci, se împedică dizolvarea unor cantități excesive de gaze. Unele animale, înainte de scufundare, inspiră profund (delfinul).

De regulă, la mamiferele scufundătoare capacitatea de oxigenare a sângelui este mult mai mare (32 ml O_2/100 ml sânge), ceea ce reprezintă o rezervă suplimentară de oxigen pe perioada submersiei. De asemenea, bradicardia care se instalează nu determină scăderea presiunii sangvine datorită creșterii rezistenței periferice la scurgerea sângelui, cauzată de vasoconstricția din teritoriul muscular, cutanat, splanhnic, renal.

22.10. RESPIRAȚIA EXTERNĂ AUXILIARĂ

Unele animale, în condiții de hipoxie, își schimbă modul de respirație. Aceste modalități suplimentare de respirație au fost hotărâtoare în evoluția vertebratelor în timpul trecerii lor de la viața din mediul acvatic în cel aerian. De exemplu, țiparul scos din apă utilizează inițial O_2 din vezicula înnotătoare, după care își intensifică respirația tegumentară și schimbul gazos la nivelul bronhiilor scăldate de aerul atmosferic.

Peștele *Gillichthys* prezintă cavitatea bucofaringiană intens vascularizată, pe care o folosește ca suprafață de schimb respirator, înghițind aer.

Intestinul terminal servește ca suprafață respiratorie la peștii care trăiesc în ape sărace în O_2. La *Cobitis* și la *Misgurnus*, zona respiratorie a intestinului amintește, ca structură, pe aceea a plămânilor (E. L u p u). Oxigenul necesar schimburilor provine din aerul înghițit, iar CO_2 rezultat se elimină pe cale anală.

22.11. PARTICULARITĂȚI ALE FUNCȚIEI RESPIRATORII A SÂNGELUI

De regulă, în sânge există un *pigment respirator transportor*. Numai la 3 specii de pești din Antarctica sângele transportă O_2 numai sub formă solvită, neexistând un pigment respirator.

La majoritatea animalelor pigmentul respirator funcționează continuu; la altele el funcționează numai la P_O, scăzute, iar la altă categorie de animale reprezintă o rezervă de O_2 pentru cazuri de hipoxie.

Hemoglobina poate exista sub formă solvită sau înmagazinată în corpusculi speciali sau în celule tisulare. Există diferite hemoglobine normale, iar la om au fost descoperite peste 200 Hb anormale. La toate aceste forme diferă numai proteinele, hemul fiind identic.

Toate vertebratele, cu excepția a 3 genuri de pești antarctici și a larvelor de țipar, conțin Hb în eritrocite; mușchii roșii conțin mioglobină.

Echinodermele au Hb fixată pe corpusculi.

Oligochetelele au Hb solvită în plasmă. *Lumbricus* are mioglobina în mușchi. Polichetii cu sistem circulator închis pot avea Hb atât solvită, cât și fixată în celulele lichidului celomic; polichetii fără un sistem circulator închis au Hb în celulele din lichidul celomic.

Hb este prezentă la crustacei: *Anostraca; Notostraca* etc.; la unele insecte: larvele de chironomide; la moluște: în corpusculi la unele pelecypode, sau în plasmă *(Planorbis);* la protozoare: *Paramecium* și *Tetrahymena.*

Clorocruorina, un pigment verde, conține Fe și o porfirină diferită de aceea a Hb. Se află în plasmă la cel puțin 4 familii de polichețI. Unii din ei pot avea atât Hb, cât și clorocruorină.

Hemoeritrina este un pigment ce conține Fe. Se află la *Sipunculus, Lingula* și la unele priapulide. Acest pigment violet se află în corpusculii sagnuini.

Hemocianină, ca răspândire, ocupă locul 2 după Hb și conține Cu. Este prezentă la moluște (amfineure, cefalopode, gasteropode); la insecte, la *Limulus* și unele arachnide. Se găsește numai sub formă solvită în plasmă. Multe moluște pot avea hemocianină în plasmă, și mioglobină în unii mușchi. Unele caracteristici ale pigmenților respiratori sunt indicate în tabelul 7.

Hemoglobinele diferă între ele în privința compoziției chimice, a spectrului de absorbție, a greutății moleculare, a mobilității electroforetice, cât și a proprietăților fiziologice. În tabelul 7 sunt indicate câteva diferențe privind capacitatea de oxigenare a sângelui. Diferențe adaptative cele mai mari ale Hb diferitelor animale constau în valoarea presiunilor parțiale ale O_2 (P_{CO_2}) la care Hb se oxigenează sau se reduce. La

Tabelul 7

Capacitatea de oxigenare a diferitelor tipuri de pigmenți respiratorii

Pigmentul	Culoarea	Locul	Specia de animal	Oxigen volume%
Hemoglobina	Roșie	Corpusculi	Mamifere	15—30
			Păsări	20—25
			Reptile	7—12
			Amfibii	3—10
			Pești	4—20
		Plasmă	Anelide	1—10
			Moluște	1—6
Hemocianina	Albastră	Plasmă	Gastropode	1—3
			Cefalopode	3—5
			Crustacei	1—4
Clorocruorina	Verde	Plasmă	PolichețI	9
Hemeritrina	Roșu, violet	Corpusculi	Anelide	2

Notă: Valorile au fost luate din Prosser și Nicol.

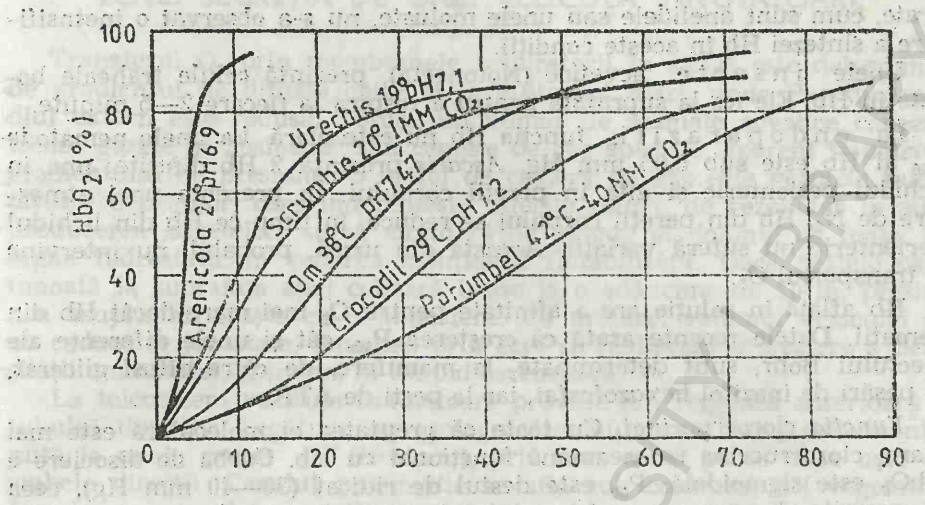


Fig. 314. Curba de disociere a oxihemoglobinei în funcție de P_{O_2}, la diferite specii (după Prosser).

păsări, în general, Hb necesită valori mai mari ale P_{O_2}, comparativ cu aceea a mamiferelor, pentru a tinge saturarea (fig. 314).

Diferența arterio-venoasă în O_2 arată o utilizare de 60% la porumbel, comparativ cu circa 25% la om; la *Raja* este de 66%. Curba de oxigenare a Hb în sângele fetal este deplasată spre stânga. P_{50} la adult este de 28 mm coloană de Hg în timp ce pentru sângele fetal este de 20 mm Hg. Prin P_{50} se înțelege valoarea P_{O_2} la care 50% din Hb se oxigenează.

Amfibienii, care petrec mult timp pe uscat, prezintă o curbă de disociere a HbO_2 deplasată spre dreapta, comparativ cu formele acvatice.

În general, peștii care trăiesc în apele stătătoare prezintă P_{50} mai redus. La pești, la care P_{50} este mare, o creștere a CO_2 de la 2 la 10 mm Hg deplasează spre dreapta curba de oxigenare a Hb în așa măsură, încât peștii se sufocă chiar în prezența unor cantități mari de O_2. În felul acesta CO_2, care favorizează disocierea HbO_2 la nivelul țesuturilor, împiedică oxigenarea la nivelul branhiilor.

Sângele unor pești este foarte sensibil la temperatură. La păstrăv, P_{50} crește cu circa 1 mm Hg O_2 pentru fiecare creștere de 1°C.

Funcția Hb la nevertebrate. La unele neventebrate, Hb intervine în transportul O_2 la presiunea atmosferică; la altele, numai la presiuni scăzute, în timp ce la alte grupe poate constitui o rezervă de O_2 pentru cazuri de hipoxie.

Unele a n e l i d e trăiesc în condiții anaerobe și, totuși, prezintă Hb funcțională. La *Tubifex*, care trăiește în canale de drenare, ape stagnante, P_{50} este egal cu 0,6 mm Hg. Prin creșterea P_{O_2} apare intoxicarea cu oxigen. De asemenea, la *Arenicola* Hb prezintă o mare afinitate pentru O_2; P_{50} la această specie este de 1,8 mm Hg, iar saturarea, la 5—10 mm Hg (v. fig. 314). Efectul Bohr la *Arenicola* este foarte redus.

La unii c r u s t a c e i sinteza de Hb este puternic stimulată de scăderea P_{O_2}. Dafniile recoltate sau crescute în ape puțin oxigenate, au culoare roșie; în ape aerate ele sunt palide; Același lucru se observă și la larvele de chiromonide sau melci (Planorbis). Totuși, la alte neverte-

brate, cum sunt anelidele sau unele moluște, nu s-a observat o inetnsificare a sintezei Hb în aceste condiții.

Unele insecte acvatice (Notonecta), prezintă celule traheale bogate în Hb. Ele ies la suprafață pentru a respira la fiecare 2—5 minute.

La endoparaziți, funcția Hb nu este clară. La unele nematode P_{50} al Hb este sub 0,05 mm Hg. *Ascaris* prezintă 2 Hb diferite: una în lichidul perienteric și alta în pereții corpului. În prezența unei atmosfere de N_2, Hb din pereții corpului se reduce, în timp ce Hb din lichidul perienteric nu suferă variații. Aceasta din urmă, probabil, nu intervine în transportul O_2.

Hb aflată în soluție are a afinitate pentru O_2 mai mare decât Hb din hematii. Datele recente arată că creșterea P_{50}, cât și unele diferențe ale efectului Bohr, sunt determinate, la mamifere, de către difosf glicerat, la păsări de inozitol hexozofosfat, iar la pești de ATP.

Funcția clorocruorinei. Cu toate că greutatea ei moleculară este mai mare, clorocruorina se aseamănă funcțional cu Hb. Curba de disociere a HbO_2 este sigmoidală. P_{50} este destul de ridicat (30—40 mm Hg), ceea ce permite deoxigenarea pigmentului la nivelul țesutului și oxigenarea lui la nivelul tentaculelor respiratorii. Capacitatea de oxigenare a sângelui este mare (9,1 ml O_2/100 ml). Afinitatea clorocruorinei pentru CO este mai mare decât a Hb.

Sângele de *Serpula* conține atât Hb, cât și clorocruorină. *Potamilla* conține clorocruorină în sânge și Hb în mușchi. Deci, clorocruorina este un transportor de O_2, care funcționează normal la presiuni mari de O_2.

Funcția hemocianinei. Din punct de vedere al proprietăților fizice, hemocianinele *(Hcy)* artropodelor diferă de cele ale moluștelor, dar toate leagă reversibil O_2. Fixarea unei molecule de O_2 necesită 2 atomi de Cu. Cefalopodele transportă aproape tot O_2 prin Hcy. Sângele arterial conține 4,27 volume O_2 și 3,82 volume CO_2%, iar sângele venos — 0,37% O_2 și 8,27% CO_2. Deci, se utilizează circa 92% din O_2 transportat prin sânge, ceea ce reprezintă cam de 3 ori mai mult decât la om. P_{50} este de circa 36 mm Hg, suficient de ridicat pentru a o face sensibilă la concentrația O_2 din mediul extern. Creșterea concentrației CO_2 facilitează disocierea Hcy la nivelul țesuturilor (efectul Bohr) și diminuează cantitatea de O_2 legat la Po, la care Hcy se combină cu O_2 *(efectul Root).*

Dintre artropode, transportul O_2 prin Hcy a fost studiat la crustacei și la unii scorpioni. La homar, P_{50} este de 6 mm Hg, atunci când concentrația CO_2 este de 0,5 mm Hg și de 25 mm Hg O_2 la 9,9 mm Hg CO_2. Sângele din artera eferentă branhială conține Hcy saturată în proporție de 49%, iar cel aferent — 20%.

La crabul de uscat *Caralisoma,* sângele arterial conține 1,6—1,7 volume O_2%, iar cel venos — 0,85—0,99 volume %.

La scorpioni capacitatea în O_2 a sângelui este 1,82 volume %, iar P_{50} este de 16,5 mm Hg. Efectul Bohr este normal la *p*H = 10—8 și inversat la *p*H =8—6. Efectul Bohr negativ este considerat ca o adaptare care permite obținerea O_2 din apele bogate în CO_2.

Funcția hemeritrinei. La *Golfinidis* sau *Sipunculus* curba de disociere a hemeritrinei *Hr)* arată un P_{50} egal cu 8 mm Hg. Creșterea temperaturii deplasează curba spre dreapta; *p*H-ul are efect redus asupra curbei de disociere. Efectul Bohr este absent la unele animale *(Sipunculus)* și prezent la altele *(Lingula).* Hr nu este intoxicată cu CO.

22.12. SECREȚIA DE GAZ: VEZICULA ÎNNOTĂTOARE

Transferul O_2 prin membranele respiratorii în sânge este determinat de gradientul de difuzie chiar și la altitudini mari, unde Po_2 din mediul extern este redusă. Totuși, un număr de animale acvatice concentrează gazele în „baloane" sau camere de gaz speciale, aparent împotriva gradientului de presiune. O astfel de cameră de gaz este *veziculа înnotătoare* a peștilor, care îndeplinește diferite roluri: de rezonator în auz; producerea sunetelor; sursă auxiliară de oxigen și, înainte de toate, ca organ hidrostatic în vederea menținerii flotabilității. Dacă peștele care înnoată la suprafața apei coboară brusc la o adâncime de 10 m, presiunea asupra lui crește cu o atmosferă. Ca urmare, volumul veziculei se va reduce la jumătate, fenomen prin care se realizează o creștere a densității animalului, și invers în timpul ascensiunii.

La teleosteeni vezicula înnotătoare provine din regiunea anterioară a tubului digestiv. Legătura cu esofagul (canalul pneumatic) este menținută la unele grupe (la fizostomi), prin care aerul poate trece ușor în ambele direcții. Canalul pneumatic se află sub controlul SN vegetativ. Umplerea veziculei se realizează la suprafața apei, prin înghițirea aerului.

La teleosteenii mai specializați și în special la cei ce trăiesc la adâncimi mari, canalul pneumatic dispare în ontogenie (la fizoclișți), iar aprovizionarea cu gaz a veziculei înnotătoare depinde de sistemul de transport sangvin. Există și pești care prezintă atât canal pneumatic, cât și glandă gazogenă specială *(Anguilla)*, după cum există mulți teleosteeni și elasmobranhieni la care vezicula lipsește.

La peștii fizoclișți gazul secretat în vezicul poate avea o compoziție foarte diferită. Uneori predomină O_2, alteori N_2 ori CO_2. De exemplu, la scrumbia albastră, 60—85% este O_2, 4—7% N_2 și 17—37% CO_2. La unii pești de apă dulce gazul poate fi reprezentat în proporție de 95% de N_2. La adâncimea de 1 000 m presiunea totală a O_2 din vezicul este de 90 atmosfere, iar în sângele arterial este egal cu presiunea parțială a oxigenului din apă. Deci, oxigenul se transportă împotriva unui gradient de 394 ori.

Dacă dezumflăm artificial o vezicul înnotătoare, timpul necesar pentru reumplerea ei este de 16—18 ore la țipar, 48 de ore la rândunica de mare și 4 ore la scrumbia albastră.

De regulă, vezicula înnotătoare este un sac relativ ermetic de gaz, având pereții groși și elastici, prin care gazul traversează foarte lent sau deloc. Schimbul gazos se realizează la nivelul celor 2 arii specializate: *aria de resorbție* (camera posterioară sau corpul oval) cu rol în „extragerea" gazului și o *arie secretorie* — un organ gazogen reprezentat prin glanda gazogenă și o rețea admirabilă adiacentă (fig. 315); această rețea formează baza morfologică a schimbului în contracurent a O_2.

Corpul oval este o pungă vasculară localizată pe partea dorsală a veziculei și este înconjurat de un inel muscular, care poate fi relaxat, permițând contactul dintre suprafața vasculară și gazele din vezicul, sau poate fi contractat, prin care se separă aceste zone.

Extragerea gazului din vezicula peștilor fizoclișți depinde de resorbția gazului de către rețeaua vasculară a camerei posterioare sau corpului oval. Intensitatea schimbului gazos depinde de diferența de presiune parțială a gazelor, circulația sanguină și capacitatea de oxigenare a

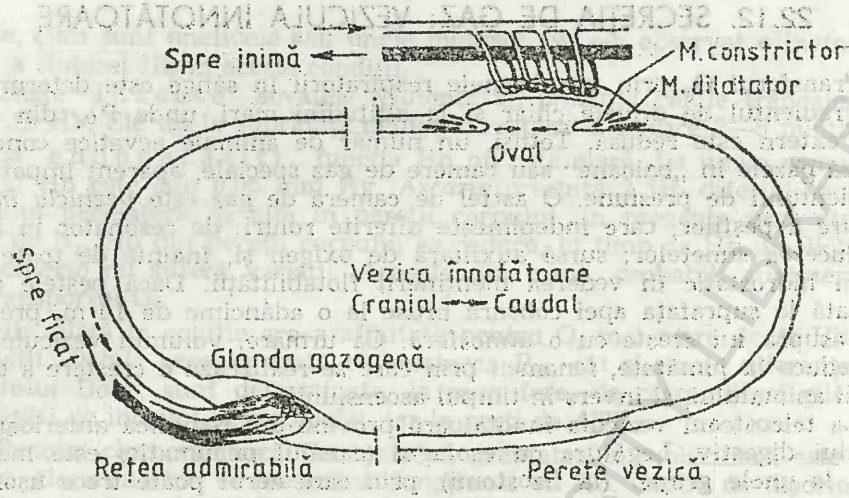


Fig. 315. Schema unei vezicule înotătoare cu glandă gazogenă și oval (după Portman).

sângelui, principiul fiind găsit și la nivelul altor zone corporale. În locul corpului oval unii pești fizoclişti conțin o cameră posterioară de resorbție, separată printr-un diafragm, dar fiziologia îndepărtării gazului este aceeași.

Producerea gazului din vezicula înnotătoare are loc la nivelul *glandei gazogene*, care propriu-zis nu secretă gaz ci concentrează gazul care i-a fost furnizat prin sângele arterial.

Există două structuri anatomice care permit generarea gazului: *epiteliul glandei* gazogene și o *rețea vasculară* (rețea admirabilă), prin care sângele ajunge la acest epiteliu (fig. 316).

Epiteliul secretor al glandei gazogene se caracterizează printr-o glicoliză intensă, cu producerea acidului lactic chiar și în condiții de aerobioză. De asemenea, epiteliul se caracterizează prin prezența anhidrazei carbonice — enzimă sub acțiunea căreia apare CO_2 din acid carbonic. Acidul lactic împreună cu CO_2 determină scăderea *p*H-ului, ceea ce determină deplasarea curbei de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta *(efectul Bohr)*. Root a observat că, la pești, creșterea concentrației CO_2 sau scăderea *p*H-ului diminuează saturarea în O_2 a Hb, chiar la valori foarte ridicate a P_{O_2}. Acest efect se numește *efect Root*, care va contribui la creșterea P_{O_2} la nivelul glandei gazogene, prin împiedicarea combinării O_2 eliberat prin efectul Bohr, cu Hb.

Legat de *rețeaua admirabilă* (v. fig. 316, A), se remarcă capilare foarte lungi cu pereți subțiri, aranjate paralel între ele la o distanță ce nu depășește 1,5 µm. Aceste capilare sunt cele mai mari din tot regnul animal, măsurând 4—25 mm în lungime la diferite specii (pentru comparații indicăm că, la nivelul mușchilor scheletici, lungimea lor e de 0,5 mm). Cu cât peștele trăiește la adâncime mai mare, lungimea capilarelor crește. La țipar, rețeaua capilară conține 200 000 capilare, având o lungime totală de 800 m.

Vom arăta cum acționează aceste două structuri: epiteliul secretor și rețeaua admirabilă — în vederea concentrării gazului în veziculă. Kuhn a demonstrat că rețeaua admirabilă eliberează gazele, care sunt

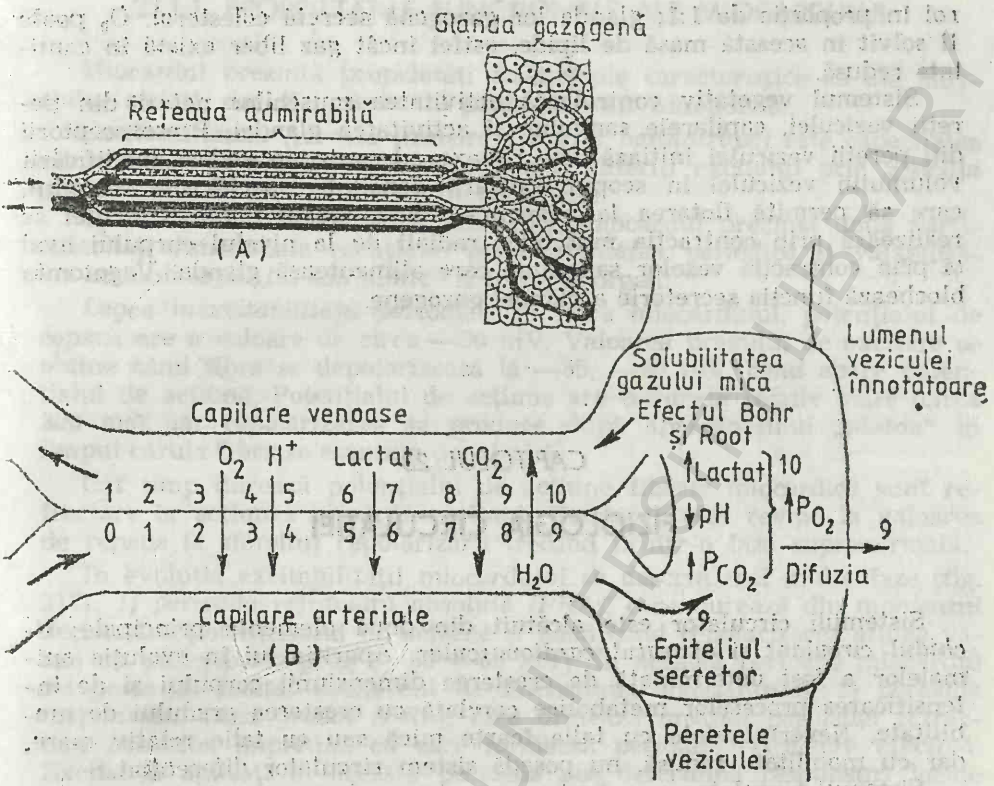


Fig. 316. *A* — schema unei porțiuni a glandei gazogene și a rețelei admirabile; *B* — reprezentarea evenimentelor care se desfășoară la nivelul rețelei admirabile și glandei gazogene în timpul producerii O_2 secretat în veziculă. Săgețile mici din dreapta indică creșterea sau scăderea indicelui respectiv. Săgețile mari de la nivelul rețelei sanguine arată gradientul de difuzie. Săgețile curbate indică sensul de curgere a sângelui (după Hoar și Eckert).

depuse în vezicule sub presiune mare, prin *mecanismul multiplicării în contracurent*, un mecanism ce acționează și la nivelul nefronului în vederea concentrării urinii. Acest mecanism funcționează astfel: sângele curge inițial prin capilare arteriale, apoi prin epiteliul secretor al glandei gazogene și, în continuare, prin capilare venoase. Acidul lactic și CO_2 produși în epiteliul secretor acidifică sângele venos ce se reîntoarce de la glandă (v. fig. 316). Scăderea *p*H-ului și creșterea P_{CO_2} eliberează O_2 de pe Hb_4O_8 din sângele venos (efectul Bohr), prin care P_{O_2} din sângele venos crește. P_{O_2} crescută determină difuzia O_2 în capilarele arteriale. Concomitent, difuzează lactatul și CO_2 (v. săgețile în fig. 316, *B*). În acest mod sângele arterial, odată ce se apropie tot mai mult de epiteliul glandei, se îmbogățește cu O_2 și lactat. Când sângele circulă prin epiteliul secretor al glandei se îmbogățește și mai mult cu lactat și CO_2, ceea ce mărește și mai mult P_{O_2}, determinând difuzia lui în vezicule. În afara efectelor Bohr și Root, la creșterea P_{O_2} contribuie și diminuarea solubilității O_2 în sânge, datorită concentrației mărite a ionilor (lactat, CO_2).

Vezicula înnotătoare a unor pești ce trăiesc la mari adâncimi prezintă în centrul său o masă de lipide formată din fosfolipide și coleste-

rol în proporție de 1:1; glanda lor gazogenă secretă colesterol. O_2 poate fi solvit în această masă de lipide, astfel încât gaz liber există în cantitate redusă.

Sistemul vegetativ controlează activitatea mușchilor netezi din pereții veziculei, capilarele sanguine și activitatea glandei. Presoreceptorii din pereții veziculei inițiază acte reflexe adecvate, în vederea modificării volumului veziculei în scopul ajustării densității specifice a corpului, care să permită flotarea la adâncimea dată. Desumflarea veziculei se realizează prin contracția mușchilor radiali de la nivelul corpului oval și prin contracția vaselor sanguine, care alimentează glanda. Vagotomia blochează funcția secretorie a glandei gazogene.

CAPITOLUL 23

FIZIOLOGIA CIRCULAȚIEI

Sistemuli circulator este alcătuit din două elemente principale: *lichidul circulant* și *aparatul cardiovascular*. Apariția lui în evoluția animalelor a fost determinată de creșterea dimensiunii corpului și de intensificarea proceselor metabolice corelată cu creșterea gradului de mobilitate. Nevertebratele cu talia foarte mică sau cu talie relativ mare, dar cu mobilitate redusă, nu posedă sistem circulator diferențiat.

Sistemul circulator a apărut ca un sistem de transport al substanțelor nutritive și O_2 la țesuturi și al produșilor de metabolism de la țesuturi la organele de excreție. De aceea, dezvoltarea și evoluția acestui sistem s-au făcut în strânsă corelație cu diferențierea și dezvoltarea sistemului digestiv, respirator și excretor.

În seria animală se pot despridne următoarele etape principale de evoluție a sistemului circulaotr: *1)* tendința de *trecere de la sistemul circulator deschis la sistemul circulator închis*, care a atins perfecționarea maximă la vertebratele superioare; *2)* diferențierea, dezvoltarea și perfecționarea continuă a unui *organ de propulsie a sângelui* (inima tetracamerală); *3)* dezvoltarea continuă și *perfecționarea sistemului de capilare; 4)* adaptări structurale și funcționale în raport cu mediul de viață al animalului: *apariția dublei circulații* la animalele terestre; *5)* apariția și *dezvoltarea sistemului circular limfatic; 6)* perfecționarea continuă a *mecanismelor de reglare* extrinsecă a aparatului cardiovascular.

23.1. FIZIOLOGIA CORDULUI

Cordul mamiferelor superioare și al omului este un organ cavitar, alcătuit din fibrele musculare striate asemănătoare celor scheletice. Totuși, aranjamentul fibrelor musculare, prezența țesutului nodal autoexcitabil, inervația vegetativă și unele particularități metabolice fac ca miocardul să prezinte o serie de particularități funcționale.

Miocardul prezintă proprietăți funcționale caracteristice cu ale mușchilor striați, dar și o serie de particularități funcționale.

Excitabilitatea. Această însușire *(funcția batmotropă)* este capacitatea miocardului în repaus de a răspunde la diferiți excitanți prin apariția potențialului de acțiune, urmat de contracție.

Spre deosebire de mușchii scheletici, miocardul prezintă două particularități funcționale esențiale: *inexcitabilitatea periodică* și valabilitatea acțiunii *legii „tot sau nimic"* la întregul organ.

Legea inexcitabilității periodice. În fibra miocardului, potențialul de repaus are o valoare de circa —90 mV. Valoarea pragului de excitare se obține când fibra se depolarizează la —55, —60 mV, când apare potențialul de acțiune. Potențialul de acțiune are o durată relativ mare (circa 300 ms), iar repolarizarea se produce după apariția unui *„platou"* în timpul căruia fibra se menține depolarită.

Cât timp durează potențialul de acțiune fibrele miocardice sunt refractare la acțiunea oricărui excitant. Excitabilitatea revine la valoarea de repaus la sfârșitul repolarizării trecând printr-o fază supranormală.

În evoluția excitabilității miocardului se descriu mai multe faze (fig. 317): *1) perioada refractară absolută (PRA),* care durează din momentul declanșării potențialului de acțiune și până când repolarizarea atinge valori cu puțin peste prag (—50 —60 mV). În această perioadă miocardul nu poate fi excitat indiferent de intensitatea excitantului; *2) perioada răspunsului local gradat (PRL),* care urmează imediat perioadei refractare absolute, împreună cu care formează *perioada refractară efectivă.* Excitanții aplicați în această perioadă pot determina răspunsuri locale gradate, dar nu declanșează potențiale de acțiune; *3) perioada refractară relativă* în care țesutul răspunde la excitanți cu valoare supraliminară. Împreună cu primele două faze, perioada refractară relativă formează *perioada refractară totală; 4) perioada supranormală (PSN)* începe ime-

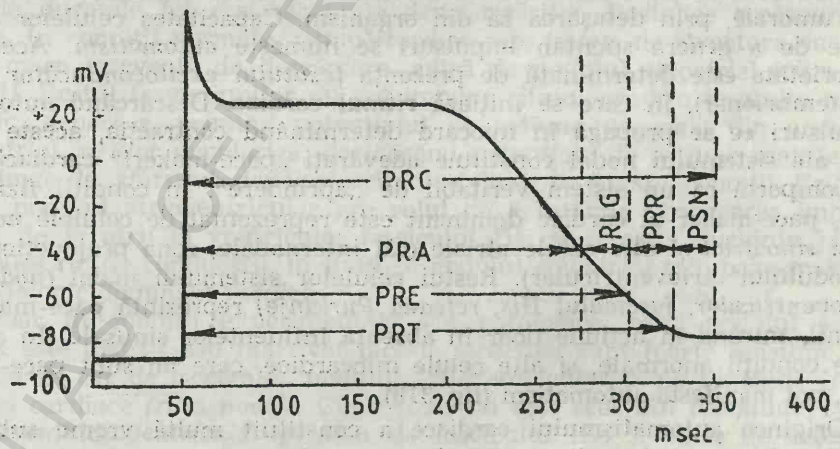


Fig. 317. Modificările excitabilității fibrei miocardice în cursul potențialului de acțiune. Sunt indicate: perioada refractară absolută (*PRA*), relativă (*PRR*), efectivă (*PRE*), totală (*PRT*), perioada de revenire completă (*PRC*), perioada supranormală (*PSN*).

diat după ce repolarizarea a depășit valoarea pragului de repaus. În această perioadă fibra răspunde la stimuli sub prag prin potențiale de acțiune cu ascensiune și amplitudine submaximale; *5) perioada de revenire completă* include fazele enumerate, până în momentul în care potențialul de repaus este stabil, iar potențialele de acțiune evoluează normal.

Existența perioadei refractare, descrisă și sub denumirea de *„legea inexcitabilității periodice a inimii"*, explică *imposibilitatea tetanizării* mușchiului cardiac și favorizează activitatea ritmică a inimii. Inima selacienilor este tetanizabilă.

Extrasistola. Datorită inexcitabilității periodice, miocardul nu răspunde la numeroși stimuli de origine extranodală (cardiaci sau extracardiaci de natură reflexă). Dacă acești stimuli apar în perioada diastolei, înaintea stimulului normal de origine nodală, ei pot determina o depolarizare precoce a miocardului, urmată de o sistolă în afara ritmului normal numită *extrasistolă.* Extrasistola, prin propria sa perioadă refractară, împedică apariția sistolei care trebuia să apară la stimulul nodal imediat următor. Ca urmare, apare *pauza compensatoare,* după care urmează sistola cardiacă — răspuns la al doilea stimul nodal normal. Rareori, când extrasistola apare exact la jumătatea intervalului dintre două depolarizări, nu mai apare pauză compensatoare *(extrasistola „adevărată").*

Extrasistolele pot apărea în inima normală, ca urmare a unor reflexe abdominale, stimulări cerebrale, exces de cafea, fumat, alcool, anxietate, oboseală excesivă, diferite droguri.

Legea tot sau nimic: dacă excitanții subliminari determină doar răspunsuri gradate locale, care nu se propagă și nu pot iniția o sistolă, excitanții cu valoare de prag sau supraliminari determină un răspuns maximal a cărui amplitudine și durată nu depind de intensitatea excitantului.

Automatismul (ritmicitatea) cardiac. Inima își continuă activitatea ritmică contractilă chiar dacă este izolată de orice influențe nervoase sau umorale, prin detașarea sa din organism. Capacitatea celulelor cardiace de a genera spontan impulsuri se numește *automatism.* Această proprietate este determinată de prezența *țesutului excitoconducător nodal* (embrionar), în care se inițiază ritmul cardiac. Descărcând automat impulsuri ce se propagă în miocard determinând contracția, aceste celule ale sistemului nodal constituie adevărați „pace-makeri" cardiaci, ce se comportă ca un sistem veritabil de „aprindere". În condiții fiziologice, pace-maker-ul cardiac dominant este reprezentat de celulele *nodulului sinoatrial* și alte celule atriale (căi internodale, zona prejoncțională a nodulului atrioventricular). Restul celulelor sistemului nodal *(nodulul atrioventricular, fasciculul His, rețeaua Purkinje)* reprezintă pace-makeri latenți, intrând în acțiune doar în absența influențelor sinusale. În anumite condiții anormale, și alte celule miocardice, care nu sunt pace-makeri, pot manifesta automatism (fig. 318).

Originea automatismului cardiace a constituit multă vreme subiect de discuții contradictorii. Astăzi dispunem de numeroase dovezi în favoarea *originii miogene* și nu neurogene a automatismului cardiac: *1)* celulele miocardice embrionare, izolate și cultivate „in vitro", prezintă contracții ritmice; *2)* inima embrionului de găină începe să se contracte

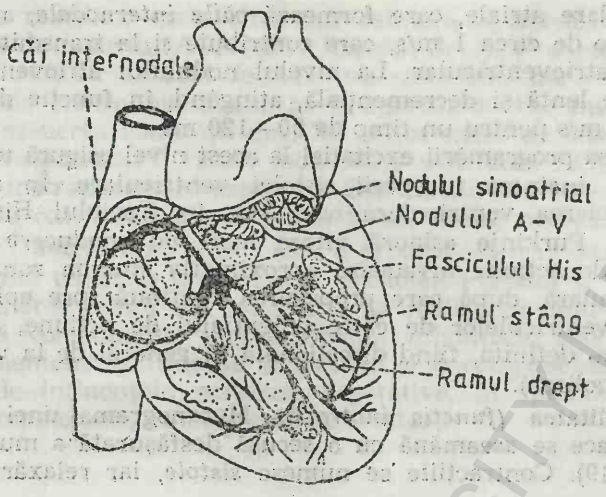


Fig. 318. Sistemul excitoconductor al inimii de om (după Guyton).

după 8—36 ore de incubație, înainte de apariția elementelor nervoase; 3) lezarea elementelor nervoase din miocard nu suprimă ritmicitatea.

Automatismul cardiac se explică prin incapacitatea celulelor sistemului nodal de a menține un potențial membranar de repaus constant. În perioada diastolei, celulele se depolarizează lent și continuu. Când datorită acestei depolarizări diastolice se atinge pragul de excitare, începe deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente, care generează potențiale de acțiune ce se propagă generând sistola.

La nivelul sistemului nodal frecvența maximă de descărcare o prezintă nodulul sinoatrial (70—80/minut), în timp ce nodulul atrioventricular și celulele Purkinje din fasciculul His și rețeaua Purkinje vor descărca cu frecvența de 40—60/minut, și, respectiv, 20—40/minut, în funcție de duratele tot mai mari ale depolarizărilor diastolice corespunzătoare. În condiții normale, ritmul cardiac este impus de structura cu cea mai mare frecvență de descărcare, adică de nodulul sinoatrial *(ritm sinusal)*. Restul formațiunilor nu pot impune ritmul propriu țesutului miocardic, deoarece, primind potențialul de acțiune propagat din nodulul sinoatrial, se vor depolariza, declanșând potențiale de acțiune înainte de a ajunge la sfârșitul depolarizării diastolice. În aceste condiții fiziologice, nodulul atrioventricular are rolul de a întârzia propagarea impulsului de la atrii la ventricule; fasciculul His și rețeaua Purkinje joacă mai ales rol de conducere, în timp ce nodulul sinoatrial este pake-makerul fiziologic dominant cardiac.

Doar în condiții experimentale sau patologice, când nodulul sinoatrial este distrus sau inactivat (aceste structuri sunt foarte sensibile, în special în caz de ischemie), nodulul artioventricular preia comanda frecvenței cardiace *(ritm nodal)*. Când și acesta este scos din funcțiune, apare *ritmul idioventricular* generat de fasciculul His și chiar de rețeaua Purkinje.

Conductibilitatea *(funcția dromotropă)*. Potențialul de acțiune apărut la nivelul nodulului sinoatrial se propagă prin miocardul adult atrial cu o viteză de circa 0,3 m/s. Viteza de conducere este mărită prin unele

fibre musculare atriale, care formează *căile internodale*, având o viteză de conducere de circa 1 m/s, care contribuie și la transmiterea excitației în nodulul atrioventricular. La nivelul nodulului atrioventricular conducerea este lentă și decrementială, atingând, în funcție de zonă, viteze de 0,01—0,1 m/s pentru un timp de 80—120 ms.

Întârzierea programării excitației la acest nivel asigură terminarea sistolei atriale înaintea începerii sistolei ventriculare. În acest mod se asigură umplerea ventriculară completă. În fasciculul His și ramurile sale, fibrele Purkinje asigură viteze mari de conducere (1,2—2 m/s). Potențialul de acțiune invadează aproximativ sincron zona subendocardică ventriculară, după care propagarea continuă spre epicard.

Invazia ventriculelor de către potențialul de acțiune, are loc într-o secvență bine definită, fiind direcționată în general de la vârf spre bază (favorizând golirea).

Contractilitatea *(funcția inotropă).* Mecanograma unei singure contracții cardiace se aseamănă cu o secusă desfășurată a mușchiului scheletic (fig. 319). Contracțiile se numesc *sistole*, iar relaxările se numesc *diastole*.

Contractilitatea se realizează cu participarea a 3 sisteme intracelulare: *sistemul de cuplare* al excitației cu contracția (reticulul sarcoplasmic și sistemul „T" de tuburi); *sistemul contractil* (miofilamentele de actină și miozină) și *sistemul energogen* (mitocondria). Având o structură sarcomerică asemănătoare cu a mușchilor striați și o organizare sincițială ca în unii mușchi netezi, fibrele miocardice își desfășoară activitatea contractilă prin mecanisme asemănătoare altor categorii de mușchi, dar cu particularități funcționale specifice.

Sursa principală de energie în cursul activității cardiace este reprezentată de *ATP*. La nivelul miocardului refacerea ATP-ului pe seama creatinfosfatului și a glicolizei anaerobe are importanță redusă, datorită absenței enzimelor necesare. Sursa principală de ATP rămâne fosforilarea oxidativă mitocondrială. În fibra musculară cardiacă sursa majoră de acetilcoenzima A este reprezentată de acizi grași liberi (AGN). În mod secundar, miocardul poate utiliza și acidul lactic și glucoza din sânge.

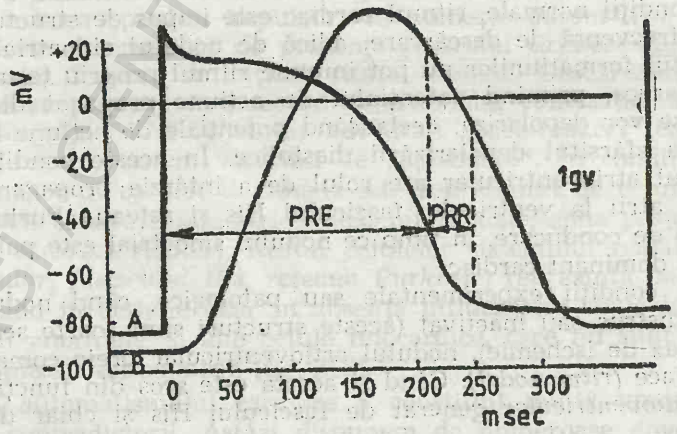


Fig. 319. Relația dintre potențialul de acțiune (*A*) și contracția izometrică (*B*) într-un fragment de mușchi papilar. Vârful tensiunii de contracție este depășit înaintea perioadei refractare efective (*PRE*). *PRR* = perioada refractară relativă (după H ă u l i c ă).

Intensitatea reacţiilor metabolice intracelulare la nivelul miocardului este controlată de raportul ATP/ADP. Excesul de ADP stimulează fosforilarea oxidativă, iar excesul de ATP are efect inhibitor.

Alt factor de control metabolic ar fi aportul de O_2. Insuficienţa de O_2 determină scăderea cantităţii de ATP şi un exces de adenozină, care inhibă acilCoA-sintetaza. În acest mod scade utilizarea AGN şi se produce un efect inotrop negativ protector. Contractilitatea este redusă pentru a se adapta oxigenării locale, evitându-se, astfel, necroza celulară.

Tonicitatea *(funcţia tonotropă)*. Este o proprietate a miocardului de a păstra o anumită tensiune şi în timpul diastolei. Persistă şi după denervarea sau scoaterea inimii din organism. La realizarea tonusului cardiac participă două componente: o componentă intrinsecă, reprezentată de tensiunea elementelor contractile şi elastice şi o componentă extrinsecă, reprezentată de influenţele nervoase vegetative, în special de tonusul simpatic. În simpatotonii, tonusul cardiac creşte.

23.1.2. CICLUL CARDIAC

Figura 320 indică părţile componente ale inimii tetracamerale şi sensul curgerii sângelui la nivelul inimii.

Un *ciclu cardiac* (revoluţie cardiacă) constă din *succesiunea regulată a unei sistole şi diastole* miocardice. Între sfârşitul sistolei ventriculare şi începutul unei noi sistole atriale din cadrul ciclului cardiac următor

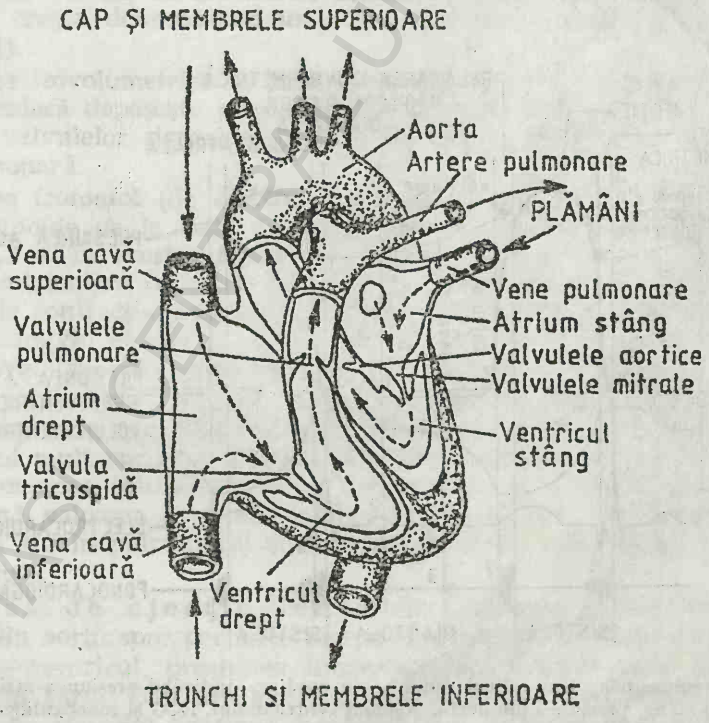


Fig. 320. Structura inimii şi irigaţia intracardiacă (după Guyton).

se interpune o perioadă de *diastolă generală*, fază în care întreaga inimă se află în diastolă.

Sistola atrială. Din punct de vedere fiziologic, caracterizarea unui ciclu cardiac începe cu sistola atrială. Ea apare ca urmare a undei de depolarizare apărută la nivelul nodulului sinoatrial, care se răspândește prin toată masa atrială, evidențiată prin unde P de pe electrocardiogramă (ECG), determinând contracția atriilor. Sistola atrială, care durează 0,1—0,15 s, determină umplerea completă a ventriculelor, contribuind cu circa 30% din volumul ventricular. Restul de 70% din volumul ventriculelor a fost umplut în perioada diastolei generale (circa 0,4 s), ca urmare a curgerii pasive a sângelui din atrii în ventricule. În timpul sistolei atriale presiunea din atriul stâng crește cu 6—8 mm Hg, iar în atriul drept, cu 4—6 mm Hg. Sistola atrială determină *unda a* de pe curba presiunii atriale (fig. 321).

La sfârșitul sistolei atriale mușchiul atrial se relaxează și presiunea intraatrială tinde să se reducă, unda *a* de pe curba presiunii atriale luând un curs descendent. În acest moment presiunea intraatrială tinde să se reducă sub valorile presiunii intraventriculare. Ca urmare, sângele ventricular tinde să se întoarcă spre atrii, determinând așa-numita *închidere „precoce"* a valvulei atrio-ventriculare, *care precede cu foarte puțin depolarizarea* (complexul QRS de pe ECG) *și sistola ventriculară.*

În timpul sistolei atriale valvulele atrio-ventriculare sunt deschise, dar cupele lor nu sunt împinse total spre peretele ventricular, ci „plutesc" într-o poziție intermediară. Această poziție este rezultatul echilibrului ce se stabilește între presiunea exercitată de fluxul de sânge ce

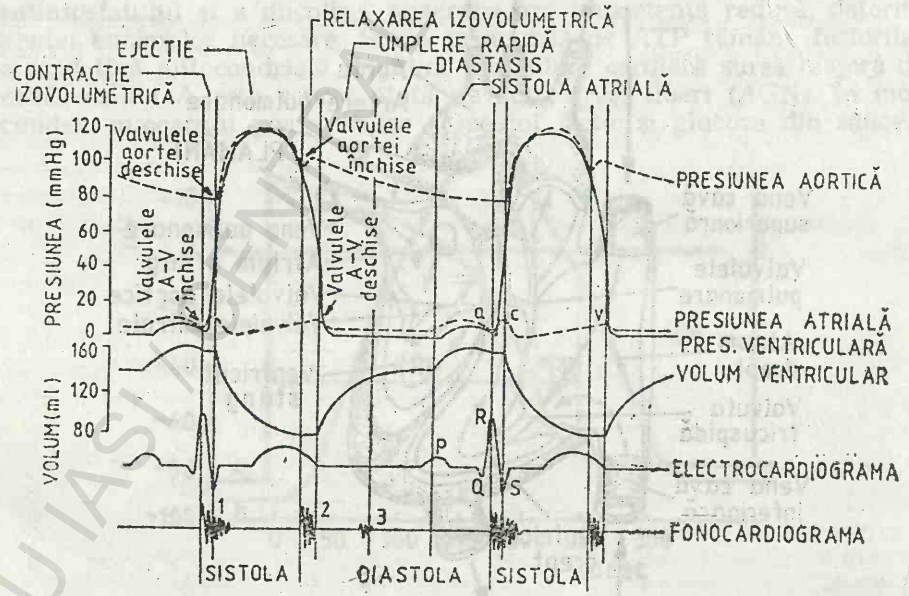


Fig. 321. Evenimentele din cadrul unui ciclu cardiac, indicând presiunea atriului stâng, ventriculului stâng, presiunea din aortă, volumul ventriculului, ECG și fonocardiograma (după Guyton).

vine din atrii și presiunea exercitată de fața ventriculară de vârtejurile care, reflectate de peretele ventricular, tind să închidă valvulele. Alipirea presistolică a valvulelor nu este completă, perfectându-se abia în momentul sistolei ventriculare.

După sistolă atriile intră în diastolă, care durează circa 0,7 s.

Sistola ventriculară. Datorită întârzierii conducerii atrio-ventriculare la nivelul nodulului atrio-ventricular, contracția ventriculelor începe după terminarea sistolei atriale. Tot datorită particularităților de conducere, depolarizarea și contracția ventriculară încep de la vârf și progresează spre baza ventriculelor. *Durata sistolei ventriculare* este de *0,27—0,3 s*, iar a *diastolei ventriculare*, de *0,5 s*.

În desfășurarea sistolei ventriculare se descriu mai multe faze:

Faza izovolumetrică, de „punere în tensiune", are o durată de circa 0,05 s. În momentul în care depolarizarea a cuprins vârful inimii (unde *R* de pe ECG), începe contracția ventriculară. Presiunea intraventriculară crește și, depășind presiunea din atrii, determină închiderea completă a valvulelor atrio-ventriculare. Ventriculul devine în acest moment o *cavitate închisă* între valvulele atrio-ventriculare și valvulele sigmoide de la baza arterelor. Pe măsură ce numărul fibrelor musculare contractante crește, presiunea intraventriculară crește rapid, atingând valoarea maximă la sfârșitul acestei faze (v. fig. 321). Volumul sângelui nu se modifică *(faza izovolumetrică)*, în schimb ventriculul își modifică forma prin reducerea diametrului transversal, concomitent cu creșterea celui longitudinal, datorită împingerii în sus a planșeului atrio-ventricular. Ca urmare a proeminării planșeului atrio-ventricular spre cavitatea atrială volumul atriului se micșorează, iar presiunea intraatrială crește, determinând *unda c* de pe curba presiunii intraatriale (v. fig. 321).

Faza izovolumetrică se încheie în momentul în care presiunea intraventriculară depășește presiunea din arterele mari și determină deschiderea valvulelor sigmoide, urmată de ejecția sângelui în arterele aortă și pulmonară.

Faza izotonică (de ejecție, evacuare) începe cu deschiderea valvulelor sigmoide de la baza arterelor aortă și pulmonară și durează circa 0,27—0,3 s. În acest moment se depolarizează și ultimele fibre musculare ventriculare (unda *S* de pe ECG) și mușchiul ventricular dezvoltă forța de contracție maximă. În funcție de variațiile presionale și ale fluxului sangvin ejectat în cursul acestei faze, au fost descrise 2 perioade succesive: faza de ejecție *rapidă* și faza de ejecție *lentă*.

Faza de ejecție rapidă: imediat după deschiderea valvulelor sigmoide, propulsia sângelui din ventricul în arterele mari depășește cu mult curgerea sângelui din artere spre periferie. Din acest motiv, presiunea intraventriculară crește rapid o dată cu cea din artere, atingând valoarea maximă sistolică (120—140 mm Hg în aortă și 20—25 mm Hg în pulmonară) și menținându-se la valori puțin mai mari în ventricule.

Faza de ejecție lentă: din momentul în care curgerea sângelui din aortă spre periferie începe să depășească fluxul de sânge ejectat din ventricul, presiunea intraventriculară scade ușor sub valoarea celei din aortă. Deși are loc împotriva unui gradient presional inversat, *evacuarea* sângelui *continuă*, probabil, *sub acțiunea unei forțe inerțiale*,

cu o viteză ce se reduce treptat. Această fază durează circa 0,15—0,20 s, încheind sistola ventriculară.

Unda pozitivă v a presiunii atriale, care se produce spre sfârșitul sistolei ventriculare, se datorează afluxului de sânge în atrii în timpul cât valvulele atrio-ventriculare erau închise, deci, pe durata sistolei ventriculare. În diastola ventriculară, când valvulele atrio-ventriculare se deschid, unda *v* dispare datorită curgerii sângelui în ventricule.

Diastola generală. Are o durată de 0.4 sec și începe din momentul în care fibrele miocardice ventriculare complet repolarizate, încep să se relaxeze. Ea se desfășoară în mai multe faze:

Protodiastola marchează începutul relaxării ventriculare, care determină începerea scăderii presiunii intraventriculare. Ca urmare, se produce un scurt flux retrograd al sângelui din artere în ventricule, care *închide valvulele sigmoide.*

Relaxarea izovolumetrică durează 0,04—0,05 s. Valvulele sigmoide și atrioventriculare fiind închise, ventriculul este din nou o cavitate izolată. Relaxarea peretelui ventricular determină scăderea rapidă a presiunii intraventriculare la valori foarte scăzute, în jur de sau chiar sub 0 mm Hg *(„vid postsistolic").* În această perioadă în interiorul ventriculelor rămâne o cantitate de sânge neevacuat în timpul sistolei *(volum postsistolic),* care reprezintă 30—50% din volumul total *(presistolic).*

Relaxarea izoitonică. În timp ce presiunea inrtaventriculară scade, presiunea atrială crește. În momentul în care se atinge vârful undei *v* atriale, cele două presiuni se intersectează: presiunea intraventriculară coboară sub nivelul celei atriale. Ca urmare, valvulele atrio-ventriculare se deschid și începe curgerea sângelui din atrii în ventricule, care va continua pasiv pe toată durata diastolei generale. Umplerea ventriculară evoluează în 2 etape:

1) *umplerea ventriculară rapidă,* care durează 0,11 s. Sângele acumulat în atrii în perioada sistolei ventriculare, curge rapid în ventricule. Ca urmare, presiunea atrială scade abrupt (unda negativă *v* de pe curba presiunii atriale);

2) *umplerea ventriculară lentă,* care începe din momentul în care presiunile din atrii și ventricule s-au egalat, durând până la începutul unei noi sistole atriale. Influxul de sânge în cavitatea comună atrioventriculară este foarte lent; în această perioadă continuă să se scurgă în ventricule sângele care pătrunde în atrii din vene. Această perioadă a diastolei, când influxul sângelui în ventricule este aproape staționar, se numește *diastasis.*

În ultima perioadă a diastolei ventriculare atriile se contractă, împingând sângele în ventricule. Contracțiile atriilor sunt răspunzătoare pentru circa 20—30% din volumul sângelui care ajunge în ventricule.

23.1.3. ZGOMOTELE CARDIACE

În cursul activității mecanice a inimii sunt generate zgomote. Într-o descriere sumară, este vorba de succesiunea a două zgomote: *zgomotul I* (sistolic), urmat de o scurtă perioadă de liniște („mica tăcere" — 0,2 sec), după care se produce *zgomotul II* (diastolic), urmat de un nou interval („marea tăcere" — 0,4 s) până la zgomotul I din ciclul următor.

Zgomotul I *(sistolic).* Este un zgomot grav, prelungit și puternic, cu o durată de circa 0,14 s. Este format din 9—13 oscilații cu o frecvență variabilă. La geneza acestor vibrații participă sângele, miocardul și valvulele cardiace. Vibrațiile sonore apar fie ca urmare a accelerării bruște a sângelui, fie ca urmare a frânării bruște a sângelui ce întâlnește un obstacol (perete, valvulă). În ambele cazuri se produc curenți turbionari ce produc vibrații, la care se adaugă vibrația obstacolului (peretele muscular relaxat sau contractat, valvulele închise).

Oscilațiile zgomotului I formează 3 grupuri ce se succed în timp și cu origini diferite:

— *grupul inițial* se datorează *accelerării sângelui* ventricular spre atrii, la începutul sistolei ventriculare;

— *grupul principal* este format dintr-o *componentă valvulară,* generată de oprirea bruscă a sângelui accelerat spre atrii, în momentul închiderii valvulelor atrio-ventriculare, când presiunea intraventriculară începe să crească; a doua, *componenta sanguină,* se asociază cu deschirea valvulelor sigmoide și se datorează ejecției inițiale a sângelui în aortă. Întâlnind rezistența coloanei de sânge existentă în trunchiul arterial, acest jet inițial este brusc decelerat;

— *grupul terminal* de oscilații este generat, probabil, de *turbulența jetului de sânge* propulsat continuu prin aortă și pulmonară (fig. 322).

Zgomotul II *(diastolic).* Este un zgomot scurt, clar, de „lovit", care apare la începutul diastolei ventriculare, imediat după vârful undei „T" de pe ECG, în momentul în care pe curba presiunii aortice se înregistrează accidentul dicrot (v. fig. 321). Are o durată de până la 0,05 s și este format din 4—5 oscilații ce pot fi grupate în:

— un *grup inițial,* format din oscilații de joasă frecvență (inaudibile) determinate de decelerarea și întoarcerea fluxului sanguin spre ventricule, înaintea închiderii valvulelor sigmoide;

— un *grup principal,* generat de închiderea și tensionarea bruscă a valvulelor sigmoide, care determină frânarea bruscă a coloanei de sânge

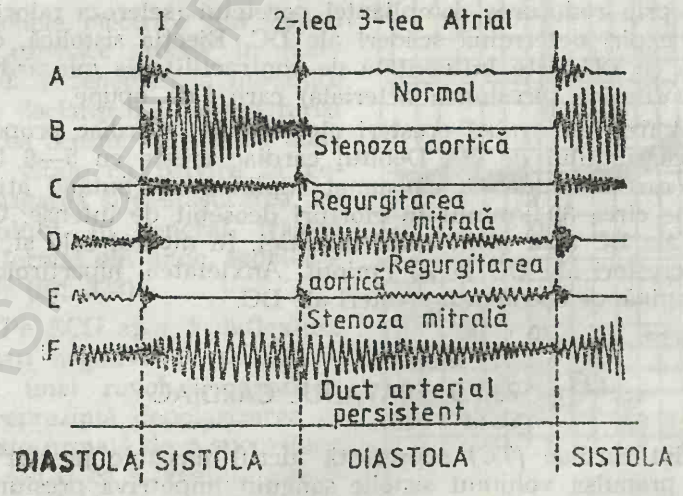


Fig. 322. Fonocardiograma unei inimi în condiții normale și în condiții patologice (după G u y t o n).

îndreptată spre ventricul. Aceste vibrații se transmit prin inelele valvulare și mușchiului ventricular.

Zgomotul III *(diastolic).* Poate fi auzit uneori la adulți și tineri ca un zgomot slab ce apare în zona apexului, la circa 0,08 s după al doilea zgomot. Apare în momentul deschiderii valvulelor atrio-ventriculare, când sângele ce trece rapid din atriile pline în ventriculele relaxate este decelerat de contactul cu peretele ventricular.

Zgomotul IV *(atrial).* Este insesizabil la „normali" și coincide cu sfârșitul undei *P* de pe ECG. Are *origine în atriile ce se contractă și în ventricule,* datorită fie decelerării bruște a sângelui, care a fost accelerat în atrii, sau închiderii presistolice a valvulelor atrio-ventriculare.

23.1.4. DEBITUL CARDIAC

La fiecare sistolă, din fiecare ventricul (ambii ventriculi având capacitate identică) inima pompează circa 70—90 ml sânge, care reprezintă *debitul sistolic (DS); debitul cardiac (DC)* rezultă din produsul *DS: frecvența cardiacă.* La un ritm sinusal normal de circa 70 contracții/minut, DC este egal cu 5—6 l de sânge atât în mica, cât și în marea circulație.

Creșterile în limitele fiziologice ale frecvenți cardiace vor determina creșteri ale DC, iar scăderile vor acționa în sens invers. La rândul său, DS va fi condiționat de umplerea diastolică a ventriculului și de ejecția sistolică a sângelui. Umplerea diastolică crescută determină mărirea DS și, prin aceasta, a DC. Umplerea diastolică depinde, pe de o parte, de presiunea de umplere, determinată de întoarcerea venoasă și volumul postsistolic din sistola precedentă. Pe de altă parte, umplerea ventriculului este condiționată de complianța (distensibilitatea) peretelui ventricular. Creșterea întoarcerii venoase (la efort fizic) sau creșterea volumului sângelui postsistolic (creșterea presiunii arteriale), prin care se mărește umplerea diastolică, măresc DC. În schimb, scăderea umplerii diastolice prin reducerea complianței peretelui (scleroza miocardică, pericardită, expir) determină scăderi ale DC. Ejecția sistolică, direct proporțională cu DC, este influențată de contractilitatea miocardului și rezistența periferică (presiunea arterială) care i se opune.

Efortul fizic determină creșteri ale debitului cardiac proporțional cu cele ale consumului de O_2. Debitul cardiac crește cu 5—6 l de sânge pentru fiecare litru de O_2 consumat suplimentar, putând atinge valori maxime de circa 30 l/minut în eforturi deosebit de intense. Creșteri cu 30—40% ale DC apar și în cazul digestiei. În mediul cald și umed s-au observat creșteri ale DC la 20 l/minut. Anxietatea, hipertiroidismul, febra, determină, de asemenea, creșteri ale DC.

23.1.5. TRAVALIUL CARDIAC

Travaliul cardiac *(TC)* reprezintă lucrul mecanic prestat de inimă pentru a propulsa volumul sistolic sanguin împotriva presiunii din artere.

TC = debitul sistolic; presiunea medie de ejecție.

În cazul ventriculului stâng, pentru un debit sistolic de 70 ml și la o presiune medie de 100 mm Hg, lucrul mecanic sistolic va fi:

TC = 70 ml · 100 mm HG = 70 ml · (100 · 13,6) mm H_2O = 95,2 gm/sistolă.

În cazul ventriculului drept, unde presiunea medie de ejecție este mai redusă, lucrul mecanic nu va depăși 20—25 gm/sistolă. Deci, *TC pentru ambele ventricule va fi de circa 125 gm/sistolă.* La acest TC ventricular *trebuie să se adauge componenta cinetică* (5%-cantitatea de lucru necesară accelerării sângelui în arteră), *lucrul mecanic al atriilor* (5—8 gm) și *lucrul mecanic efectuat pentru deplasări ale sângelui în alte direcții* decât cea ortogradă (această valoare poate deveni importantă în situația unor insuficiențe valvulare, când sângele „regurgitează" în direcția inversă celei normale). Pe minut, TC al ventriculului va fi egal cu produsul între lucrul mecanic sistolic și frecvența cardiacă. În 24 de ore inima prestează un lucru mecanic de circa 12 000 kgm în repaus și 20 000 kgm în efort.

În condiții normale, *randamentul cardiac* variază între *10—20* (valori care arată cât la sută din energia consumată se transformă în lucru mecanic). Creșterea lucrului mecanic prin creșterea volumului sistolic (efort fizic ritmic la sportivi) se însoțește de un randament crescut (30—40%). În schimb, creșterea lucrului mecanic pe seama creșterii presiunii medii de ejecție (hipertensiune arterială), duce la scăderi ale randamentului.

23.1.6. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

ECG reprezintă *înregistrarea* (de obicei la suprafața corpului) *a variațiilor de potențial* ale vectorului rezultat din sumarea momentană, simultană și spațială a fenomenelor electrice de depolarizare și repolarizare a ansamblului de fibre miocardice în cursul unei revoluții cardiace.

Fenomenele electrice din cursul activității cardiace preced, în general, cu 0,02 s fenomenele mecanice pe care le declanșează. Înregistrarea și urmărirea acestor fenomene aduc informații vitale cu privire la geneza, propagarea și desfășurarea activității inimii. În general, traseul ECG este format din *unde, segmente* și *intervale* (fig. 323).

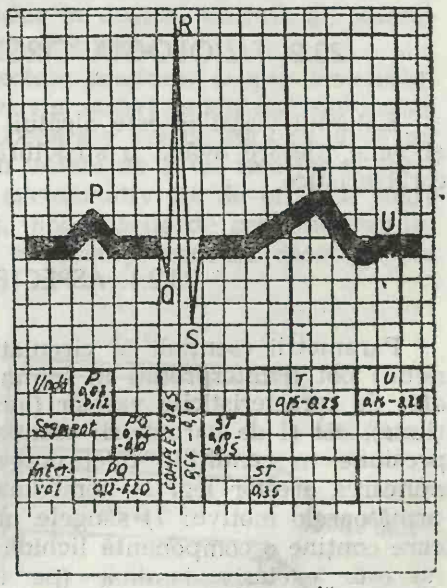


Fig. 323. ECG normală.

Unde. Pe ECG apar 5 deflexiuni pozitive sau negative ce se succed în cursul unei revoluții cardiace. *Unda P* reprezintă depolarizarea atrială și este urmată de o succesiune de 4 *unde QRST* ce reprezintă sistola electrică ventriculară, cu faza de depolarizare (complexul QRS) și de

repolarizare (unda *T*). *Unda* T_a (unda *T* a atriilor) arată repolarizarea atriilor, dar care, de regulă, este înglobată în complexul rapid QRS. Ea apare pe ECG doar când se alungește segmentul *P—Q*, ca în cazul blocului atrio-ventricular. *Unda U* este o undă pozitivă ce apare inconstant după unda T_a În general, are o amplitudine mică și se datorează unui fenomen de repolarizare tardivă a miocardului ventricular. Este mai evidentă la sportivi și la persoane cu hipertensiune arterială.

Segmente. Sunt porțiuni de traseu cuprinse între două unde succesive. *Segmentul P—Q (P—R* în cazul în care *Q* lipsește) apare în momentul când toată masa miocardului atrial este depolarizată uniform. Durata lui indică timpul de conducere atrio-ventriculară. Când durata lui se alungește, poate fi urmat de unda T_a. *Segmentul S—T*, izoelectric, indică depolarizarea uniformă a ventriculelor și corespunde fazei de ejecție ventriculară. *Segmentul T—P* corespunde diastolei generale electrice a inimii.

Intervale. Reprezintă durata .distanța) dintre două puncte succesive ale traseului ECG. De obicei, intervalul conține un segment și 1—2 unde. *Intervalul P—Q*, cuprins între începutul undei *P* și începutul complexului *QRS*, reprezintă timpul de conducere sino-ventriculară; *intervalul Q—T*, cuprins între începutul complexului *QRS* și sfârșitul undei *T*, reprezintă sistola ventriculară electrică. *Intervalul P—J*, în care *J* este punctul de joncțiune al complexului *QRS* cu segmentul *S—T*, reprezintă depolarizarea din nodulul sinusal până la momentul depolarizării totale a ventriculelor, depolarizare indicată de segmentul *S—T*. Intervalele *P—P* sau, mai frecvent, *R—R* reprezintă durata revoluției cardiace și sunt utilizate pentru determinarea frecvenței cardiace de pe ECG. *Intervalul S—T* este format din segmentul izoelectric *S—T*, dat de depolarizarea uniformă a ventriculelor și unda *T* produsă de repolarizarea ventriculară.

23.2. FIZIOLOGIA CIRCULAȚIEI SÂNGELUI ÎN VASE

Sistemul vascular este alcătuit din artere; arteriole, capilare, venule și vene, fiecare având o structură, calibru și particularități funcționale caracteristice.

23.2.1. ASPECTE HEMODINAMICE

Parametrii esențiali ai circulației sângelui în vase (presiune, viteză, debit) pot fi interpretați în lumina legilor hidrodinamicii, ținând seama atât de caracteristicile vaselor (lungime, lumen, suprafață totală de secțiune), cât și de parametrii esențiali ai lichidului circulant (diferența de presiune în condițiile unei curgeri laminare, viscozitate etc.). Totuși, aplicarea acestor legi la hemodinamică trebuie făcută cu precauție, din următoarele motive: *1)* sângele nu este un lichid perfect, ci un sistem care conține o componentă lichidă și una celulară; *2)* regimul de curgere nu este exclusiv laminar (pe alocuri curgerea poate fi turbulentă); *3)* curgerea este pulsatilă; *4)* pereții vaselor nu sunt rigizi, ci deformabili.

Indiferent de teritoriul vascular, *deplasarea sângelui este determinată de: 1) diferența de presiune* dintre cele două extremități ale vasului, ca forță de împingere și deplasare a sângelui din teritoriul cu presiune înaltă spre cel cu presiune joasă, cu excepția situației când lichidul se poate deplasa *și în virtutea inerției* (cum am văzut la sistola ventriculară); *2) rezistența pe care vasele o opun scurgerii lichidelor.*

Relația dintre debitul sanguin dintr-un teritoriu vascular, presiune și rezistență, se exprimă prin *Legea lui Ohm:* $Q = \Delta P/R$, în care Q reprezintă debitul sanguin; ΔP — diferența de presiune, iar R — rezistența opusă scurgerii.

Diferența de presiune. Se realizează, în cazul circulației arteriale, cu participarea a 3 factori: *cardiac, vascular* și *sanguin.*

Factorul cardiac este reprezentat de *debitul sistolic* (70—90 ml) și, respectiv, de *debitul cardiac* (5—6 l), relația cu presiunea fiind direct proporțională.

Factorul vascular, dependent de elasticitatea și motricitatea vaselor, constituie ceea ce în termeni consacrați poartă numele de *rezistență periferică.*

Rezistența periferică (R) este egală cu $8\eta l/\Pi r^4$, în care η = viscozitatea sângelui; l — lungimea vasului; r — raza vasului. Cu cât un vas este mai lung, cu atât rezistența este mai mare, și invers. Deoarece lungimea vaselor rămâne aceeași, modificările diametrului ($2r$) reprezintă factorul principal al variației rezistenței periferice. Creșterea diametrului (vasodilatația) determină creșterea debitului de scurgere, și invers, în cazul vasoconstricției. Curgerea sângelui printr-un vas, la o anumită diferență de presiune, reprezintă *conductanța.*

În condițiile unei presiuni date, conductanța crește proporțional cu diametrul vasului la puterea a patra (fig. 324). Simpla dublare a diametrului determină creșterea de 16 ori a debitului. În felul acesta putem explica variațiile mari care se produc în debitul sanguin și, respectiv, în presiunea arterială, în urma vasomotricității.

Complianța vaselor se referă la efectele presiunii asupra distensibilității vaselor. Vasele fiind distensibile, vor suferi modificări nu numai ale diametrului lor ci și a volumului. Deoarece venele sunt de 6—8 ori mai distensibile decât arterele și au un volum de 3 ori mai mare decât arterele, complianța venoasă este de aproximativ 24 de ori mai mare decât a arterelor. Datorită acestui fapt, modificările de presiune vor influența într-o măsură mult mai mare complianța venoasă decât pe cea arterială.

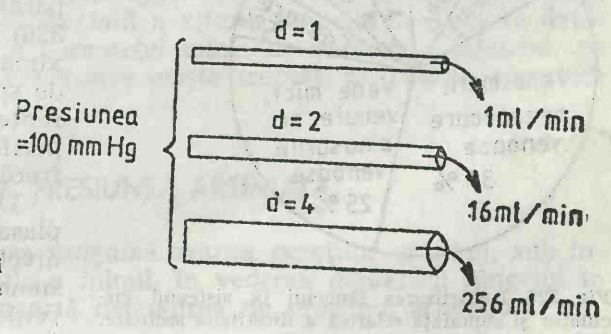


Fig. 324. Influența diametrului (*d*) asupra debitului de scurgere (după H ă u l i c ă).

Venele, fiind capabile să stocheze mari cantități de sânge, fără modificări importante ale presiunii venoase, pot funcționa ca niște *rezervoare de sânge*.

Factorul sanguin de influențare a hemodinamicii este reprezentat de *viscozitatea* sângelui și de *volumul* de sânge.

Principalul factor de producere și menținere a viscozității sângelui este *hematocritul* (procentul din volumul sangvin ocupat de hematii). Hematocritul are valori mai ridicate în vasele mari decât în cele cu diametru mic, cum sunt arteriolele, capilarele și venulele.

Creșterea rezistenței periferice. Este determinată de creșterea concentrației hematiilor din sânge, ca urmare a intensificării procesului de fricțiune dintre acestea și pereții vasculari. De aici, efortul cardiac suplimentar pentru a asigura un flux sangvin adecvat la periferie la pacienții cu poliglobulie hipoxică de altitudine. Însăși capacitatea limitată de deformare a hematiilor la nivelul capilarelor, poate interveni ca factor de creștere a rezistenței la flux. Peste 70% din rezistența periferică se datorează rezistenței mari de la nivelul arterelor terminale, arteriolelor și capilarelor. Din contră, în anemii, ca urmare a reducerii numărului de hematii, viteza de circulație a sângelui crește, ca urmare a reducerii viscozității, iar presiunea sanguină are tendință de scădere.

Viscozitatea sângelui depinde și *de proteinemie*, relația fiind direct proporțională.

Volumul sanguin intervine cu rolul determinat în asigurarea umplerii diastolice și debitului sistolic. Corespunzător gradului de umplere a sistemului vascular în absența activității contractile a inimii, presiunea medie de umplere contribuie la deplasarea sângelui din sistemul venos spre atriul drept.

Arterele, ca vase de rezistență, conțin doar 15% din volumul total de sânge; sistemul venos fiind teritoriul de capacitanță, stochează circa 64% din volumul sanguin. Capilarele, deși prezintă o suprafață de secțiune enormă, conțin doar 5% din volumul total de sânge (fig. 325). Contrar volumului, rezistența vasculară este dată în proporție de peste 65% de teritoriul arterial.

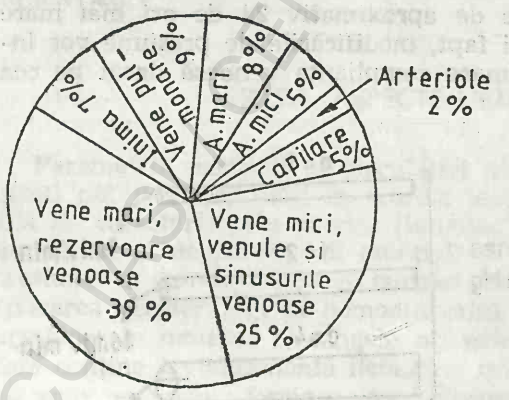


Fig. 325. Repartizarea sângelui în sistemul circulator și suprafața relativă a diferitelor sectoare.

23.2.2. TIPURI DE CURGERE A SÂNGELUI

În condiții fiziologice, *scurgerea* sângelui este *laminară* și paralelă cu axul vasului (fig. 326). Viteza sângelui este maximă în centrul vasului și scade spre periferie, datorită aderenței stratului lichid — vâscos periferic de peretele vasului și frecării concentrice.

Datorită vitezei mari de deplasare a coloanei de sânge, la nivelul suprafețelor rugoase, al stenozelor, scurgerea poate deveni turbulentă, determinând

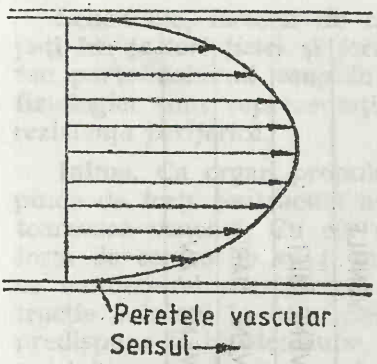


Fig. 326. Distribuția parabolică a diferitelor viteze de scurgere a sângelui.

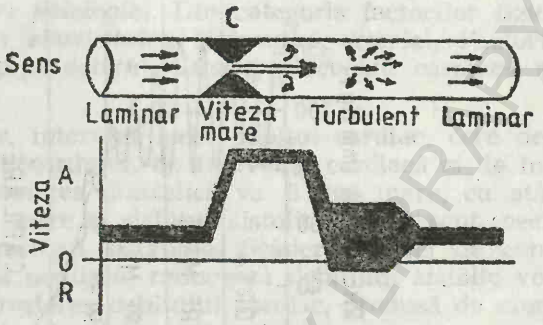


Fig. 327. Efectul constricției (*C*) asupra tipului și vitezei de scurgere a sângelui. Lungimea săgeților este proporțională cu magnitudinea lor. În zona curgerii turbulente există curgere anterogradă (*A*) și retrogradă (*R*) (după G a n o n g).

apariția unor sufluri ca manifestări stetacustice (v. zgomotele lui Korotkow de la măsurarea presiunii arteriale). În aceste condiții sângele nu se deplasează paralel cu axul vasului, ci dă naștere unor vârtejuri care reduc viteza sângelui (fig. 327).

O turbulență tranzitorie se observă frecvent și în partea proximală a aortei și arterei pulmonare în timpul perioadei de ejecție. Dacă viteza de scurgere crește (ca în eforturi fizice), sau vâscozitatea scade (în anemii) turbulența poate să apară în toate arterele mari.

23.2.3. VITEZA DE CURGERE A SÂNGELUI

Viteza de curgere a lichidelor este direct proporțională cu debitul și invers proporțională cu suprafața de curgere. Deci, $V = Q/A$, în care V este viteza; Q — debitul; A — aria de scurgere a lichidelor.

Din cauza fluxului (debitului) discontinuu, viteza de curgere prezintă o valoare mai ridicată în timpul sistolei comparativ cu diastola. Dacă la nivelul *aortei, în sistolă,* viteza este de circa *0,4—0,5 m/s,* în diastolă scade la 0,2 m/s. În continuare, datorită creșterii treptate a suprafeței de secțiune a vaselor, prin care se scurge sângele, viteza scade treptat, atingând valoarea cea mai joasă, de circa *0,5 mm/s în capilare* (de 1 000 de ori mai mică decât în aortă). Viteza scurgerii sângelui în vene crește progresiv de la venule spre *venele mari,* unde atinge viteza de circa *10 cm/s.* Creșterea treptată a vitezei sângelui în vene se datorează diminuării treptate a suprafeței totale de curgere a sângelui, cu toate că diametrul vaselor venoase crește treptat, cu cât ne apropiem de atrii.

23.2.4. PRESIUNEA ARTERIALĂ

Forța exercitată de masa sanguină asupra pereților arteriali, sub influența activității contractile a inimii, în vederea deplasării sângelui în arborele vascular închis, poartă denumirea de presiune arterială.

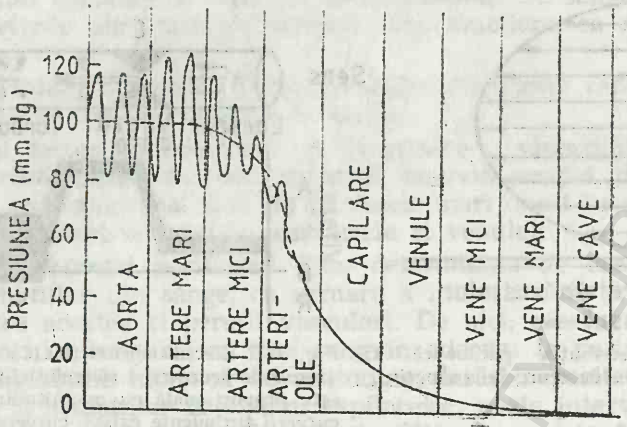


Fig. 328. Presiunea sanguină.

Arterele fiind distensibile, pomparea ritmică a sângelui este pulsatilă, cu presiune mai mare în timpul sistolei decât al diastolei. La nivelul arterelor mari și mijlocii, presiunea arterială atinge valori de 120—140 mm Hg în timpul sistolei și de 70—90 mm Hg în diastolă.

Sistemul cu presiune ridicată, din care fac parte arterele și arteriolele, reprezintă un „rezervor" de presiune ce asigură forța necesară deplasării continue a masei sanguine spre teritoriul de schimb arteriolo-capilar al microcirculației.

Presiunea la capătul arterial al capilarelor este de circa *30 mm* Hg, măsură ce sângele ajunge la nivelul vaselor cu diametru tot mai mic. Scăderea se datorează creșterii rezistenței periferice la scurgere.

Arteriolele, care opun cea mai mare rezistență vasculară (circa 1/2 din rezistența întregului sistem circulator), determină o scădere a presiunii arteriale cu circa 55 mm Hg. Ca urmare, presiunea care părăsește arteriolele și care pătrunde în *capătul arterial al capilarelor,* este de circa 30 mm Hg.

Presiunea la capătul arterial al capilarelor este de circa *30 mm* Hg, iar *la capătul venos* este de circa *10 mm* Hg. Deci, la nivelul capilarelor, presiunea scade doar cu circa 20 mm Hg, ceea ce demonstrează că rezistența capilară este de 2/5, comparativ cu rezistența arteriolară.

Presiunea la începutul sistemului venos, deci al *venulelor,* este de circa *10 mm* Hg după care scade continu, ajungând la valori de 0 mm Hg sau chiar — 2 mm Hg în atriul drept (fig. 328). Scăderea mare a presiunii la nivelul venelor este determinată de rezistența mărită a venelor, opusă scurgerii sângelui, din cauza colaborării lor sub acțiunea forțelor care acționează din exterior.

23.2.4.1. FACTORII DETERMINANȚI AI PRESIUNII ARTERIALE

Presiunea cu care sângele circulă în segmentul arterial al sistemului circulator depinde de: *forța de propulsie a cordului,* de *masa sanguină* și de *rezistența vasculară* periferică.

Schematic, factorii de care depinde presiunea arterială pot fi grupați în: *factori fizici* și *factori fiziologici*. Din categoria factorilor fizici fac parte *volumul sanguin* și *elasticitatea* sistemului arterial. Factorii fiziologici sunt reprezentați prin *debitul sistolic, frecvența cardiacă* și *rezistența periferică*.

Inima. Ca organ propulsor, intervine prin debitul cardiac, care depinde de forța contractilă a miocardului, de frecvența cardiacă și de întoarcerea venoasă. Cu cât umplerea diastolică va fi mai mare, cu atât forța de contracție va fi mai mare și debitul sistolic mai crescut, ceea ce va determina creșterea presiunii sanguine. Scăderea forței de contracție a inimii în insuficiența cardiacă, reducerea debitului sistolic vor predispune la hipotensiune. Creșterea debitului cardiac, produsă de efort sau tahicardie, predispune la hipertensiune.

Cu cât întoarcerea venoasă va fi mai mare, cu atât umplerea diastolică și debitul sistolic vor fi mai mari și, ca urmare, *presiunea* va fi mai mare.

Cu cât elasticitatea arterelor (complianța) va fi mai mare, cu atât creșterea presiunii arteriale sub influența debitului sistolic va fi mai mică. Arterele mari fiind *artere de tip elastic*, înmagazinează energia potențială în timpul sistolei, care va acționa apoi asupra sângelui în timpul diastolei. Prin această proprietate arterele mari îndeplinesc două funcții principale: *1)* evită creșterea exagerată a presiunii sanguine în timpul sistolei ventriculare și *2)* elasticitatea menține o presiune arterială ridicată în timpul diastolei *(„rezervor de presiune)*, permițând curgerea continuă a sângelui prin sistemul vascular și nu o curgere sacadată, adică numai în perioade sistolei nu și a diastolei ventriculare. Scăderea elasticității vaselor la vârstnici din cauză arteriosclerotică se însoțește, de regulă, cu creșterea presiunii sanguine.

Rezistența vasculară. Reprezintă cel de al doilea factor determinant al presiunii arteriale. În vasele cu calibru mare rezistența este scăzută. De exemplu, presiunea arterială în artera brahială este doar cu 5 mm Hg inferioară celei aortice. Cea mai mare rezistență la flux o prezintă arteriolele. Aceasta conferă circa 50% din rezistența întregului arbore vascular, datorită suprafeței mari de contact cu sângele și vasomotricității intense („artere de tip muscular"), întreținute pe calea neuro-umorală multiplă. În cazul unei vasoconstricții arteriolare de natură simpatică, de exemplu, presiunea sanguină va fi mare în segmentul vascular dinaintea locului vasoconstricției, ca urmare a reducerii suprafeței de scurgere și va fi mai mică dedesubtul acestuia. În cazul vasodilatației presiunea sanguină diminuează, iar cantitatea de sânge ce irigă teritoriul respectiv va fi mai mare.

Volumul de lichid circulant. Este cel de al treilea factor determinant al presiunii arteriale. El intervine pe două căi: prima este dată de *masa sanguină* circulantă, iar cea de a doua de către *viscozitatea sângelui*. De masa sanguină depind atât încărcarea patului vascular, cât și întoarcerea venoasă, umplerea diastolică și volumul sistolic, care în funcție de frecvență determină valoarea debitului cardiac. Creșterea volumului circulant în cazul retenției sau ingestiei unei cantități mari de lichide predispune la hipertensiune, iar scăderea masei sanguine prin hemoragii atrage după sine scăderea presiunii arteriale.

Creşterea viscozităţii sângelui determină mărirea rezistenţei la flux sanguin prin vase şi măreşte presiunea arterială. Ca exemplu, poate fi reamintită tendinţa la hipertensiune a subiecţilor cu poliglobulie de cauză normală (altitudine) sau patologică.

23.2.4.2. TIPURI DE PRESIUNE ARTERIALĂ

Presiunea sistolică (maximă). Este presiunea cu care sângele este propulsat în sistemul vascular *în timpul sistolei.* La adulţi, în arterele mari şi mijlocii valoarea ei este de circa 120—140 mm Hg, în arterele mici (de exemplu, metatarsiene) presiunea coboară la 70—80, iar în capătul arterial al capilarelor, la valoarea de circa 30 mm Hg.

Presiunea diastolică *(minimă).* Este presiunea cu care sângele se deplasează în timpul diastolei ventriculare. Valorile sale normale reprezintă 1/2 din valoarea sistolică, plus 10 mm Hg.

În mica circulaţie *(pulmonară),* valorile respective reprezintă doar a 5-a parte din valorile respective din marea circulaţie. Presiunea sistolică din artera pulmonară este de circa 25—28 mm Hg, iar cea diastolică de 8—10 mm Hg.

Presiunea medie. Se calculează adăugând la presiunea diastolică 1/3 din valoarea presiunii pulsului. Ea constituie fondul permanent de propulsie şi irigare a sângelui de la cord la ţesuturi şi asigură irigaţia şi nutriţia tisulară. La vârstnici, o dată cu scăderea elasticităţii vaselor, presiunea medie are tendinţa de apropiere de valorile maxime (sistolice).

Presiunea diferenţială (presiunea pulsului). Este reprezentată de diferenţa dintre presiunea maximă şi minimă. Are valori cuprinse între 45—50 mm Hg.

Presiunea convergentă. Este presiunea arterială cu *minima crescută* pe fondul unei maxime normale. În acest caz, presiunea minimă va fi mai apropiată de presiunea sistolică. Se întâlneşte la persoane surmenate, cu fenomen de simpatotonii sau la pacienţi cu boli renale, al căror tonus vascular este crescut din cauza hiperactivităţii sistemului renină-angiotensină.

Presiunea divergentă. Se caracterizează prin *scăderea presiunii minime,* cu menţinerea presiunii sistolice în limite normale. Fenomenul se întâlneşte la sportivi antrenaţi cu tonus vagal crescut sau la pacienţi cu insuficienţă aortică. În ambele cazuri presiunea pulsului creşte.

23.2.5. PULSUL ARTERIAL

Pulsul arterial constă în distensia pereţilor arteriali din timpul sistolei ventriculare, determinată de creşterea presiunii şi diametrului arterei comprimate pe un plan osos. Expansiunea ritmică (pulsul) a arterelor periferice se datorează propagării cu viteză mare a undei vasculare, produsă de expulzia sângelui din inimă în vasele mari (fig. 329). Unda pulsatilă se propagă cu o viteză de 4—6 m/s, deci de circa 10 ori mai mare, comparativ cu viteza sângelui. Viteza undei pulsatile depinde de elasticitatea sistemului arterial.

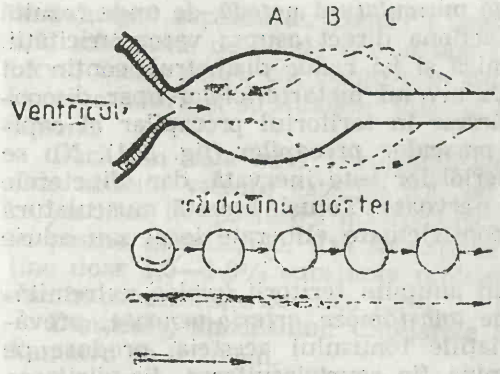


Fig. 329. Formarea undei pulsatile și mecanismul propagării prin peretele arterial (după P o p).

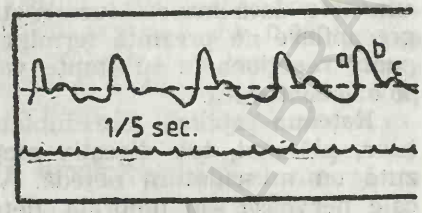


Fig. 330. Sfigmograma pulsului radial: *a* — anacrota; *b* — catacrota; *c* — dicrota.

Pulsul arterial depinde de *debitul sistolic* și de *complianța* (elasticitatea) arterelor. Cu cât va fi mai mare debitul sistolic, cu atât cantitatea de sânge propulsată în artere va fi mai mare, și astfel oscilațiile vor fi mai ample. Pe de altă parte, cu cât complianța va fi mai mare, cu atât presiunea pulsului va fi mai mică.

Caracterele pulsului arterial pot fi apreciate palpatoriu sau înregistrate sub forma unei *sfigmograme* cu ajutorul sfigmografelor de diverse tipuri (fig. 330).

Prin palparea undei pulsatile se pot obține informații asupra stării sistemului cardio-vascular privind frecvența, ritmul, amplitudinea, „duritatea" și intensitatea. Amplitudinea și duritatea sunt direct proporționale cu forța de contracție a miocardului și ejecția sângelui din cord și cu elasticitatea vasculară. Persoanele cu tonus vascular crescut sau aterosclerotice prezintă pulsul mai amplu și mai dur. Intensitatea depinde mai mult de componenta vasculară decât de cea cardiacă. De exemplu, la cei cu hemoragii pulsul devine filiform, abia perceptibil.

Sfigmograma prezintă o *undă anacrotă*, produsă de creșterea bruscă a presiunii, urmată de o pantă descendentă lentă — *unda catacrotă*, prevăzută cu o incizură și o *undă dicrotă*. Unda dicrotă apare ca urmare a „ricoșării" sângelui de valvulele aortice închise de către coloana de sânge ce se îndrepta spre ventricule la începutul diastolei ventriculare.

La nivelul capilarelor, pulsul arterial dispare, ca urmare a amortizării undei pulsatile de către vasele de rezistență (v. fig. 328).

Pulsul capilar poate fi prezent, uneori, în anumite stări patologice (insuficiență aortică, ductul arterial, ritm cardiac foarte lent etc.).

23.2.6. CIRCULAȚIA CAPILARĂ

La nivelul capilarelor se realizează cele mai importante funcții ale sistemului circulator, și anume, schimburile nutritive și a produșilor de excreție rezultați din procesele catabolice celulare. Această funcție este realizată de circa 10 bilioane de capilare, care realizează o suprafață de 6 300 m^2. Sunt rare cazurile când o celulă corporală se află la o distanță mai mare de 20—30 μm de un capilar.

Structură. Capilarele *nu prezintă musculatură netedă*, de unde rezultă că sistemul nervos nu va putea acționa direct asupra vasomotricității. Arteriolele, pe măsură ce se rafimică și își reduc diametrul, conțin tot mai puțină musculatură netedă. La nivelul metarteriolelor apar discontinuități ale musculaturii, care sfârșesc în teritoriul precapilar al capilarelor adevărate, cu un *sfincter muscular precapilar* (fig. 331). Nu se cunoaște dacă musculatura metarteriolelor este inervată, dar sfincterele precapilare nu prezintă terminații nervoase. Totuși, această musculatură poate reacționa la substanțe vasoconstrictoare eliberate local sau aduse pe cale sistemică.

Rețeaua capilară este dublată în anumite teritorii (pielea extremităților, plămâni, tub digestiv etc) de *anastomoze arterio-venoase*, prevăzute cu musculatură netedă. Variațiile tonusului acesteia, produse pe cale nervoasă sau umorală, determină fie scurtcircuitarea, fie dirijarea unei cantități mai mari de sânge spre capilarele din jur.

Capilarele sunt constituite dintr-un singur strat de *celule endoteliale* așezate pe o *membrană bazală* externă de natură polipeptidică.

Celulele endoteliale prezintă *vezicule* implicate în transportul prin pinocitoză al substanțelor macromoleculare din lumenul capilar în lichidul interstițial (fig. 332).

Membrana celulelor endoteliale este prevăzută cu mici discontinuități numite *pori membranari* și *fante intercelulare*, prin care trec cu ușurință substanțele hidrosolubile.

Ritmul de difuzie a moleculelor de apă prin membrana capilară este de circa 80 ori mai mare decât acela a vitezei de deplasare a plasmei

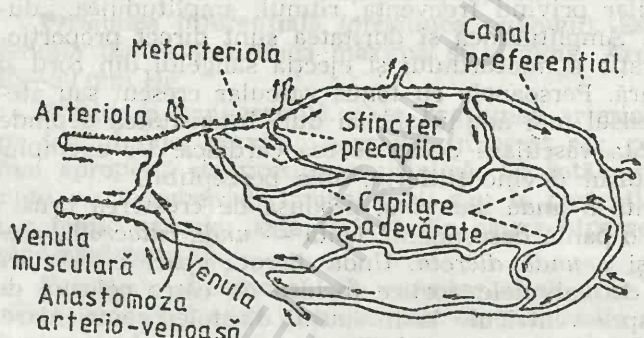


Fig. 331. Structura patului capilar mezenteric (după Guyton).

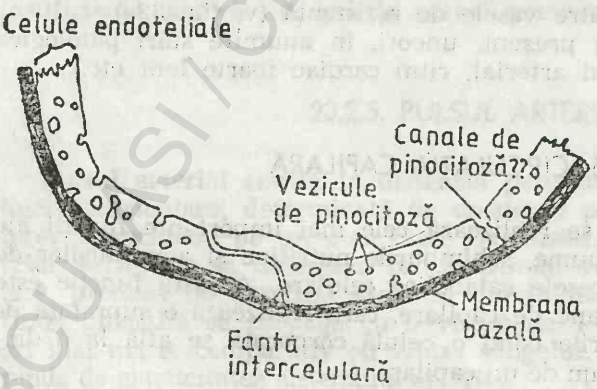


Fig. 332. Structura peretelui capilar.

de-a lungul capilarului. Datorită acestui fapt, apa din plasma sangvină este schimbată de 80 de ori cu apa din lichidul interstițial în acest interval foarte scurt, cât curge prin capilar. O dată cu apa, străbat membrana capilară și substanțele lipo- și hidrosolubile cu greutate sub 5 000 daltoni.

Dacă am nota cu 1 permeabilitatea porilor pentru apă, pentru glucide această valoare este de 0,6, iar pentru proteine sub 0,0001, ceea ce justifică incapacitatea macromoleculelor proteice de a trece din sânge în pasma interstițială. Așa se explică faptul că lichidul interstițial conține doar 1,5—1,8% substanțe proteice, în timp ce în plasmă ele se găsesc în concentrație de circa 7,3%.

Densitate, dimensiuni. Capilarele au o lungime de 0,6—1 mm și un diametru de 5–20 μm.

Numărul capilarelor din ficat, plămâni, rinichi, creier depășește 4 000/mm³. În mușchi și piele numărul variază între 400—3 000/mm³. În mușchi și piele numărul variază între 400—3 000/mm³, în funcție de starea de activitate. Astfel, în mușchiul aflat în stare de activitate numărul capilarelor deschise crește de circa 10 ori. Fenomenul se datorează sensibilității deosebite a capilarelor față de substanțele vasodilatatoare de tipul CO_2, acidului lactic etc. În repaus, capilarele prezintă tendința de închidere, prin vasoconstricție locală, realizată cu participarea O_2 din sânge.

Cercetările asupra microcirculației capilare au stabilit un oarecare grad de interdependență a capilarelor față de restul circulației generale, reprezentată de capacitatea acestora de a se închide și deschide ritmic cu o frecvență de 6—12/minut, sub influența CO_2 și O_2 din sânge. Acest fenomen se numește *vasomoție*.

Rolul circulației capilare. Capilarele *reglează schimburile* nutritive și circulatorii în funcție de necesitățile locale și generale ale organismului.

În afara rolului nutritiv, circulația capilară *intervine în termoreglare*. La temperaturi crescute, capilarele se dilată în vederea favorizării pierderilor de căldură. Frigul determină vasoconstricție, pentru a reduce pierderea de căldură prin iradiere sau conducție.

Cel de al treilea rol principal al circulației capilare se referă la menținerea *homeostaziei circulatorii*.

În repaus, la nivelul capilarelor se află circa 5% din volumul sanguin total. În activitate intensă capilarele se dilată, putând „sustrage", la persoanele neantrenate, până la 30% din volumul sanguin, cu efect functional cardio-vascular nefast.

Hemodinamica capilară. Capilarele, alături de vene, atrii, ventriculul drept, mica circulație și sistemul limfatic, aparțin sistemului circulator cu presiune joasă, în timp ce sistemul arterial și, după unii autori, și ventriculul stâng, formează sistemul cu presiune ridicată.

Datorită dimesniunilor mici și rezistenței mari pe care capilarele o opun în fața undei sanguine, *viteza de scurgere* a sângelui în capilare *scade* la 0,5—0,8 mm/s, favorizând schimburile de substanțe între plasma sanguină și lichidul interstițial.

Presiunea cu care circulă sângele în capilare scade de la circa 30—35 mm Hg la polul arterial al capilarului, la 10—12 mm Hg la polul venos.

Creșteri ale presiunii capilare apar în cazul dilatației capilare produsă, printre altele, prin mecanismul reflexului de axon sau creșterea temperaturii mediului ambiant.

Scăderea presiunii intracapilare apare, de exemplu, în urma capilaroconstricției provocată de emoții, frig, adrenalină etc.

Schimburile la nivelul capilarelor se datoresc însumării algebrice a unor forțe cu acțiune contrarie, așa-numitele *forțe Starling* de la nivelul capilarului și a lichidului interstițial. Aceste forțe sunt reprezentate de diferența *presiunilor hidrostatice* din interiorul capilarului și a lichidului interstițial și din diferența *presiunilor coloidosmotice*. Presiunea coloidosmotică este dată de proteinele sanguine care se opun filtrării (rețin apa în jurul lor). După cum va reieși din calculul de mai jos, predominanța presiunii hidrostatice asupra celei coloidosmotice la nivelul polului arterial al capilarului, determină deplasarea prin difuziune și filtrare a apei și substanțelor nutritive din sânge în plasma interstițială. La polul venos al capilarului, unde presiunea coloidosmotică din vas predomină asupra cele hidrostatice, are loc fenomenul invers, de absorbție și intrarea plasmei interstițiale în lumenul capilar. În felul acesta, conținutul lichidian al capilarului realizează un circuit închis transmembranar dinspre polul arterial spre cel venos, utilizând plasma interstițială drept „puncte de legătură".

Forțele pozitive și negative care contribuie la deplasarea plasmei în spațiul interstițial la polul arterial al capilarului și, invers, în cazul polului venos *(forțele Starling)* sunt în număr de 4 (Guyton). Din însumarea lor rezultă că forța predominantă în primul caz este presiunea hidrostatică, iar în al doilea, cea coloidosmotică.

La nivelul polului arterial al capilarului acționează, după Guyton, o forță pozitivă de *13,3 mm Hg*, provenită din însumarea algebrică a următoarelor presiuni:

— presiunea hidrostatică intracapilară	30 mm Hg
— presiunea interstițială negativă	—5,3 mm Hg
— presiunea coloidosmotică interstițială	6 mm Hg
Total	41,3 mm Hg
— presiunea coloidosmotică capilară	28 mm Hg
Totalul forței ce asigură filtrarea . . .	13,3 mm Hg

Primele trei presiuni, însumând 41,3 mm Hg, favorizează deplasarea în afară a plasmei sanguine; cea de a patra — presiunea coloidosmotică, — se opune filtrării cu o forță de 28 mm Hg, de unde diferența de 13,3 mm Hg, care asigură forța netă de filtrare a plasmei.

La nivelul polului venos al capilarului reabsorbția plasmei interstițiale este rezultatul presiunii pozitive de 6,7 mm Hg, mai mare în lichidul interstițial decât în capilar, care a rezultat din:

— presiunea hidrostatică capilară	10 mm Hg
— presiunea hidrostatică interstițială negativă	—5,3 mm Hg
— presiunea coloidosmotică interstițială	6 mm Hg
Total	21,3 mm Hg
— presiunea coloidosmotică capilară	28, 0 mm Hg
Totalul forței de reabsorbție	6,7 mm Hg

Diferența mică de numai 6,6 mm Hg (13,3—6,7) dintre cele două forțe oponente face ca 9/10 din filtratul arterial să se reabsoarbă la capătul venos al capilarului, iar restul de 1/10 va reprezenta limfa.

Creșterea presiunii hidrostatice peste valori normale, însoțită de scăderea presiunii coloidosmotice intracapilare, poate atrage după sine rămânerea unei părți din apa interstițială în țesuturi sub formă de *edeme*. Hipoproteinemiile carențiale, hepatice și renale produc edeme prin același mecanism al scăderii presiunii coloidosmotice și insuficienței procesului de reabsorbție a lichidului interstițial.

Alături de procesul de filtrare, trecerea substanțelor din capilare în spațiul interstițial se realizează prin vezicule de pinocitoză și prin difuzie. De exemplu, datorită gradientului de presiune, glucoza difuzează din plasmă în lichidul interstițial, iar CO_2 în sens invers.

Volumul de lichid filtrat la nivelul capilarelor este de circa 24 litri/zi.

Tonusul capilar. Capilarele propriu-zise, deși lipsite de fibre nervoase, prezintă variații importante de calibru, imprimate de modificările de presiune și flux sanguin de la nivelul metarteriolelor, venulelor și anastomozelor arterio-venoase. Variațiile pasive ale diametrului capilar depind de elasticitatea și extensibilitatea capilarelor.

Stimularea directă sau neuro-reflexă a elementelor contractile precapilare poate determina fie vasodilatație și creșterea fluxului sangvin în capilare, fie vasoconstricție arteriolară însoțită de scăderea cantității de sânge circulant prin teritoriul capilar.

23.2.7. CIRCULAȚIA VENOASĂ

Din punct de vedere structural, venele sunt ca niște „conducte fibro-musculare", al căror calibru crește de la periferie spre pompa centrală cardiacă (inimă). La nivel periferic, ele rezultă din confluarea polului venos al capilarelor în venule, ca principală cale de întoarcere a sângelui arteriolo-capilar. Anastomozele arterio-venoase funcționează cu intermitență ca o cale derivată numai în anumite teritorii. Comparativ cu arterele, venele sunt mai numeroase, conțin mai puțină musculatură netedă și au pereți mai subțiri, lumen și distensibilitate mai mari.

În venele mici predomină fibrele musculare; venele mari conțin, mai ales, fibre elastice. De aici, cele 2 proprietăți ale venelor: extensibilitatea și contractilitatea.

Extensibilitatea (sau *distensibilitatea* venelor). Este de circa 8 ori mai mare decât a arterelor. Distensibilitatea totală sau *complianța* este creșterea maximă de volum, determinată de creșterea presiunii. Deoarece volumul venelor este de 3 ori mai mare decât al arterelor, iar distensibilitatea depășește de 8 ori valoarea normală a acestora, complianța venoasă, care rezultă din produsul dintre distensibilitate și volum, este de 24 de ori superioară celei arteriale. Din aceste motive venele sunt capabile să depoziteze mari cantități de sânge (funcționând ca *rezervoare de sânge*), fără variații prea mari ale presiunii venoase. La nivelul lor se află circa 65% din volumul sanguin.

Contractilitatea. Este o altă proprietate a venelor, determinată de prezența fibrelor musculare netede, mai ales la nivelul venelor mici și

mijlocii. Tonusul venos se datorează inervației predominant simpatice a acestora și diverșilor factori umorali. Variații de tonus la nivelul venulelor *controlează rezistența postcapilară*, „ajustând", împreună cu sfincterul precapilar, presiunea capilară. Controlul nervos sau umoral al contractilității venoase asigură, prin modificările de volum și presiune, *stagnarea sau lansarea* în circulație a unor mari cantități de sânge.

23.2.7.1. FUNCȚIILE VENELOR

Principalul rol al venelor este de *transport al sângelui neoxigenat*, încărcat cu substanțe rezultate din catabolismul celular, de la periferie spre inimă. Excepție fac doar venele pulmonare, care transportă spre inimă sângele oxigenat la nivelul plămânilor.

Un al doilea rol este cel de *depozit (rezervor) sanguin*. Dacă se introduc 1 000 ml sânge intraarterial, numai 5—10% din cantitatea perfuzată rămâne în circulația sistemică, restul fiind depozitat în sistemul venos. Creșterea presiunii venoase constituie principalul factor de mobilizare și activare a întoarcerii venoase, în cazul amenințării echilibrului hemocirculator. Dintre organele cu rol de rezervor sanguin, fac parte: splina, ficatul, marile vene abdominale, plexul venos subcutanat și parenchimul pulmonar.

23.2.7.2. FACTORII CIRCULAȚIEI VENOASE

Factorul determinant al circulației venoase este reprezentat de *gradientul de presiune* existent între capătul periferic și central (cardiac) al sistemului venos, realizat prin *„mecanismul împingerii din urmă" (vis à tergo")* al sângelui venos. Presiunea venoasă este de circa 12 mm Hg la extremitatea periferică a venelor și de —1,5, —2 mm coloană de Hg la nivelul atriului drept, locul de vărsare a sângelui venos din corp. Deși diferența de presiune este mică, ea este suficientă pentru a asigura, împreună cu factorii adjuvanți ai întoarcerii venoase, deplasarea centripetă a sângelui spre inimă.

Ca factori adjuvanți ai întoarcerii acționează: *aspirația cardiacă, și toracică, presa abdominală, contracția musculaturii scheletice, forța gravitațională, valvulele venoase, pulsațiile arterelor, tonusul capilar.*

Pompa cardiacă. Reprezintă principala forță de care depinde întoarcerea venoasă, prin *fenomenul de sucțiune* realizat de coborârea planșeului atrio-ventricular din timpul sistolei ventriculare și de vidul postsistolic (fig. 333). Cele două componente cardiace exercită un rol de veritabilă pompă aspiratoare asupra coloanei de sânge din marile vene spre atrii, ca urmare a scăderii succesive a presiunii, mai întâi atriale și apoi ventriculare. Activitatea inimii favorizează întoarcerea venoasă grație scăderii postsistolice a presiunii atriale, realizând *aspirația din față („vis à fronte")* a coloanei de sânge spre atrii.

Aspirația toracică. Intervine în inspirație, prin mecanismul creșterii presiunii negative intratoracice. Prin scăderea presiunii intratoracice în timpul inspirației are loc distensia venelor cave și a atriului drept cu pereți subțiri, urmată de scăderea rezistenței la flux sanguin și activarea scurgerii sângelui spre cord.

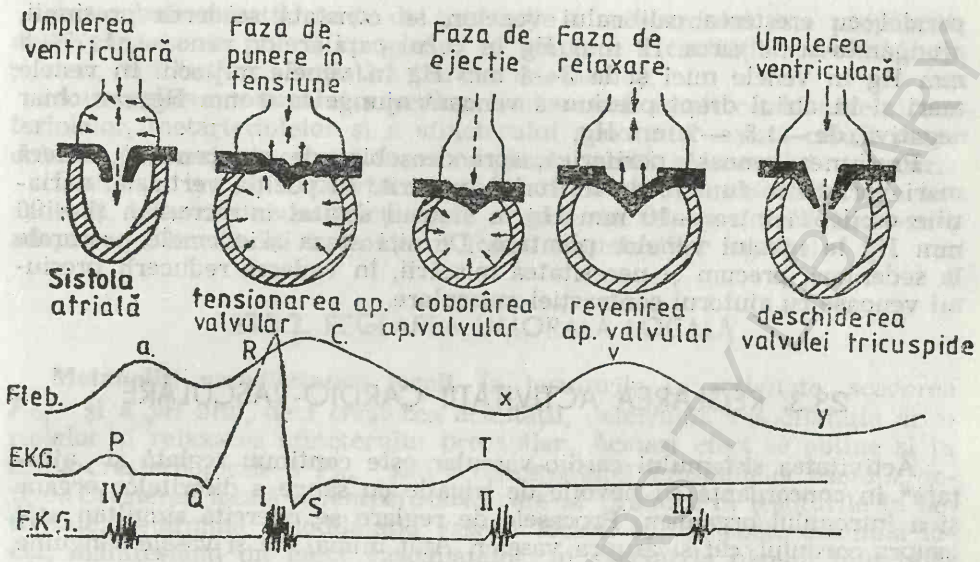


Fig. 333. Manifestările mecanice, electrice, acustice și flebografice în timpul revoluției cardiace (după H ă u l i c ă).

Pe de altă parte, coborârea diafragmei în inspirație apasă asupra viscerelor abdominale și, prin intermediul lor, asupra venelor din teritoriul splanhnic, forțând deplasarea sângelui spre atriul drept. Creșterea presiunii intraabdominale, dublată de scăderea presiunii intratoracice, realizează, astfel, o adevărată *pompă respiratorie*.

Forța gravitațională. Facilitează întoarcerea venoasă în venele situate deasupra atriului drept. Efectul negativ al gravitației asupra întoarcerii venoase din venele situate sub cord este contracarat, într-o oarecare măsură, prin *prezența valvulelor venoase* și de *contracția mușchilor scheletică*. Sistemul valvular, dispus la o distanță de 5—7 cm una de alta, segmentează coloana de sânge și anihilează tendința de stagnare a sângelui în venele membrelor inferioare. Degradarea sistemului valvular din segmentul inferior al corpului predispune la stază venoasă și *varice*. Venele foarte subțiri, venele cave, porthepatice și, în general, venele din teritoriul splanhnic, ca și cele cerebrale, nu sunt prevăzute cu valvule.

Contracția musculaturii scheletice. Deține un rol important printre factorii adjuvanți ai circulației venoase. Prin compresia și masajul exercitat asupra venelor din teritoriul respectiv contracția mușchilor striați împinge sângele numai în direcția atriului drept, deoarece valvulele se opun deplasării sale în sens invers. Datorită acestor efecte, contracția musculară mai este numită *pompa musculo-venoasă*.

Pulsația arterelor. Se transmite asupra venelor din jurul lor, contribuind la întoarcerea venoasă.

Creșterea *tonusului capilar* împiedică deplasarea sângelui din teritoriul arterial spre cel venos, reduce întoarcerea venoasă, iar scăderea tonusului capilar activează fluxul sanguin din artere spre vene, crescând circulația venoasă.

Presiunea venoasă. Ea scade de la periferie spre venele mari și atriul drept o dată cu scăderea rezistenței la scurgere. În poziția orizontală,

paralel cu creşterea calibrului venelor, se constată scăderea presiunii, ajungându-se la circa 12 mm Hg în cazul capilarelor venoase, la 7—8 mm Hg în venele mici şi la 3—4 mm Hg în venele mijlocii. În venele mari şi în atriul drept presiunea venoasă ajunge la 0 mm Hg sau chiar negativă, de —1,5, —2 mm Hg.

Presiunea venoasă periferică, spre deosebire de cea centrală, suferă mari variaţii în funcţie de teritoriul urmărit. În poziţia verticală, variaţiile oscilează între —10 mm Hg în sinusul sagital intracranian şi +90 mm Hg la nivelul venelor plantare. De aici staza şi edemele posturale la sedentari, precum şi necesitatea mişcării, în vederea reducerii presiunii venoase cu ajutorul contracţiei musculare.

23.3. REGLAREA ACTIVITĂŢII CARDIO-VASCULARE

Activitatea sistemului cardio-vascular este continuu reglată şi „ajustată" în concordanţă cu nevoile de irigaţie cu sânge a diferitelor organe şi a întregului organism. Procesele de reglare se exercită simultan atât asupra cordului, cât şi asupra vaselor. Atât inima, cât şi vasele sanguine dispun de mecainsme intrinseci de autoreglare, completate şi integrate de mecanismele extrinseci, umorale şi nervoase, de reglare şi control.

23.3.1. MECANISMELE REGLATOARE INTRINSECI

Mecanismele intrinseci de autoreglare a sistemului cardio-vascular rezidă în înseşi proprietă4île funcţionale ale musculaturii sistemului: *1)* de a genera automat impulsuri care induc contracţia inimii; *2)* de a răspunde la distensie prin contracţii, micşorând lumenul vaselor; *3)* de a-şi modifica tonusul în funcţie de condiţiile metabolice intrinseci şi locale.

Autoreglarea debitului cardiac. Inima are capacitatea de a-şi adapta forţa de contracţie şi debitul sistolic la variaţiile umplerii diastolice şi ale rezistenţei periferice. Mecanismele intrinseci de adaptare rezidă în proprietatea miocardului de a-şi mări forţa de contracţie proporţional (până la un punct) cu gradul de întindere.

Fenomenul este asemănător cu cel descoperit la muşchii scheletici, dar prezintă unele particularităţi.

Experienţele întreprinse pe preparatul „cord-plămân" au pus în evidenţă *„legea inimii"* a lui Starling (creşterea forţei de contracţie a miocardului prin alungirea fibrei musculare), în două circumstanţe: *1)* prin creşterea afluxului venos al inimii şi *2)* prin creşterea rezistenţei periferice.

Creşterea afluxului venos determină alungirea pereţilor miocardului şi, drept consecinţă, creşterea forţei de contracţie şi a debitului sistolic. Mecanismul este eficient până la un anumit grad de întindere a fibrelor miocardice, dincolo de care se produce scăderea debitului cardiac.

Al doilea aspect se referă la creşterea rezistenţei periferice, împotriva căreia inima trebuie să pompeze sângele în timpul sistolei. Şi în acest caz se produce o creştere a volumului ventricular (prin creşterea cantităţii de sânge postsistolic), alungirea fibrelor miocardice şi creşterea forţei de contracţie.

În ambele situații, forța de contracție a miocardului este proporțională (până la un punct) cu gradul de umplere a cavităților ventriculare și, deci, cu întinderea inițială a fibrelor miocardice.

Autoreglarea tonusului vascular. Unii autori admit că, la nivelul arteriolelor, metarteriolelor și a sfincterului precapilar există celule musculare „pacemaker" cu rol în autoreglarea locală a tonusului vascular.

Distensia bruscă a pereților arteriolari determină vasoconstricție localizată. Uneori vasoconstricția este urmată de relaxare, realizându-se o adaptare a lumenului la conținut (cazul transfuziilor masive).

23.3.2. REGLAREA UMORALĂ LOCALĂ

Metaboliți vasodilatatori locali. În țesuturile în activitate, scăderea P_{O_2} și a *p*H-ului, deci creșterea acidității, determină vasodilatația arteriolelor și relaxarea sfincterului precapilar. Același efect se obține și în urma creșterii locale a P_{CO_2} sau a concentrației substanțelor osmotic active. Creșterea locală a *temperaturii,* care se produce în țesuturile în activitate, determină vasodilatația vaselor locale. K^+ se poate acumula local, manifestând un efect vasodilatator, în special la nivelul mușchilor scheletici. Efect vasodilatator manifestă și *lactatul,* care se poate acumula în exces la nivelul țesuturilor active. *Histamina,* eliberată din celulele lezate, intensifică permeabilitatea capilară. La nivelul miocardului, nu și a mușchiului striat, *adenozina* manifestă efect vasodilatator.

Vasoconstrictori locali. Arterele și arteriolele lezate intră într-o puternică vasoconstricție. Acest efect se datorează parțial *serotoninei,* eliberată din plachetele sangvine care aderă de aria lezată. Vasoconstrictori locali sunt și *tromboxanii* și unele *prostaglandine.*

Scăderea temperaturii declanșează vasoconstricție, ceea ce ar putea avea un important rol în termoreglare.

Efectele endoteliului asupra tonusului vascular. Recent a fost descoperit un polipeptid de origine endotelială, numit *endotelină.* Această substanță reprezintă una din cele mai puternice substanțe *vasoconstrictoare* cunoscută până în prezent.

Endoteliul îndeplinește și un important rol în vasodilatație. Diverși agenți acționează asupra endoteliului ce eliberează o substanță, denumită inițial *factor relaxant de origine endotelială (EDRF),* care s-a constatat ulterior că este *oxid nitric (NO).* Unele substanțe vasodilatatoare produc acest efect fără intervenția endoteliului vascular, în timp ce altele determină vasodilatația prin eliberarea de NO de către endoteliul vascular.

Substanțele vasoconstrictoare, care acționează asupra mușchilor netezi din tunica musculară a vaselor, produc un efect vasoconstrictor mult mai evident, în cazul în care nu afectează endoteliul. De exemplu, *acetilcolina,* când se aplică asupra unui vas lezat, determină vasoconstricție; când acționează asupra vasului intact provoacă vasodilatație.

23.3.3. REGLAREA UMORALĂ PE CALE SISTEMATICĂ

Reglarea activității cardio-vasculare pe cale sistemică este produsă prin intermediul unor substanțe circulante. Substanțele care determină v a s o d i l a t a ț i e includ *kininele plasmatice, VIP,* peptidul atrial na-

triuretic *(ANP)*, iar vasoconstricția pe cale sistemică este produsă de *noradrenalină (NA)* și *adrenalină (A)*, *vasopresină* și *angiotensină II*.

Există două kinine vasodilatatoare înrudite: nonapeptidul *bradikinina*, formată în plasmă și decapeptidul *lizilbradikinina*, formată în țesuturi din precursori numiți *kilinogeni*, sub acțiunea enzimelor proteolitice anumite *kalicreine*.

Kininele determină, prin intermediul NO endotelial, *vasodilatație*. De asemenea, *intensifică permeabilitatea capilară*. Formarea kininelor este mărită în timpul intensificării secrețiilor glandelor sudoripare, salivare și ale pancreasului exocrin, fiind, probabil, răspunzătoare de vasodilatația care apare în aceste țesuturi în timpul intrării în activitate intensă.

Peptidul atrial natriuretic, secretat de miocitele atriale întinse, antagonizează acțiunea diferitelor substanțe vasoconstrictoare, determinând *scăderea presiunii sangvine*.

Vasopresina este un *vasoconstrictor arteriolar*, dar prin injectarea în organism apare o reacție compensatoare, de *scădere a debitului cardiac*, ceea ce determină o modificare redusă a presiunii sangvine.

Noradrenalina (NA) provoacă efecte predominant *vasoconstrictoare*, de 1,5—1,7 ori mai puternice decât ale adrenalinei.

Proprietățile vasoconstrictoare ale catecolaminelor se exercită, cu precădere, *asupra teritoriului splanhnic, pulmonar* și *cutanat*, zone bogate în receptori adrenergici.

Adrenalina. Spre deosebire de NA care, cu mici excepții, acționează asupra *receptorilor alfa-adrenergici (vasoconstrictori)*, adrenalina stimulează și *beta-receptorii adrenergici (vasodilatatori)*. La nivelul vaselor coronare, unde predomină receptorii beta-adrenergici, catecolaminele determină *coronarodilatație*.

La nivelul mușchilor scheletici, adrenalina determină vasodilatație, probabil, prin activarea glicolizei urmată de producerea acidului lactic și prin activarea kalikreinei tisulare, ce catalizează producerea plasmakininelor vasodilatatoare.

Angiotensina II este un octapeptid cu acțiune vasoconstrictoare de 40—60 ori mai mare decât ale NA. Prin vasoconstricția *generalizată*, prin stimularea *secreției de aldosteron* și *excitarea centrului setei*, angiotensina II are un rol deosebit de important *în menținerea volumului lichidului extracelular*.

23.3.4. REGLAREA NERVOASĂ A ACTIVITĂȚII CARDIO-VASCULARE

Reglarea nervoasă constituie primul mijloc de apărare împotriva pericolului de dereglare circulatorie și constă în reacții neuroreflexe cardiace și vasculare în vederea restabilirii prompte a dezechilibrelor create. Reacțiile cardio-vasculare compensatoare se realizează cu participarea obligatorie a zonelor reflexogene, precum și a căilor aferente și eferente, subordonate centrilor bulbo-pontini de reglare și control a activității cardiace și a tonusului vascular.

Aceste zone reflexogene sunt structuri neuro-vasculare, bogate în țesut elastic și elemente nervoase receptoare, având sensibilitate maximă la variații de presiune, întindere sau compoziție chimică a sângelui. Sunt situate în vasele mari și în cavitățile atrio-ventriculare. În afara zonelor reflexogene clasice, *sinocarotidiană* și *endocardoaortice* astfel de *zone baro-* și *chemoreceptoare* se găsesc *în atrii, ventriculul stâng, artera mezenterică superioară, globul ocular, aparatul vestibular, arterele vertebrale* etc. Ele declanșează reacții compensatoare ori de câte ori irigarea adecvată a organelor cu funcții vitale (creier, inimă etc.) este amenințată.

Rolul cel mai important revine baroreceptorilor și chemoreceptorilor de la nivelul sinusului carotidian și a regiunii endocardo-aortice (fig. 334). De regulă, baroreceptorii din zonele indicate acționează în sens inhibitor asupra centrilor cardio- și vasomotori. Stimularea lor, cauzată de creșterea presiunii sagnvine peste valorile normale, inhibă centrii cardio- și vasomotori, determinând vasodilatație și diminuarea activității cardiace, deci, *reflexe depresoare*. Din contră, scăderea presiunii arteri-

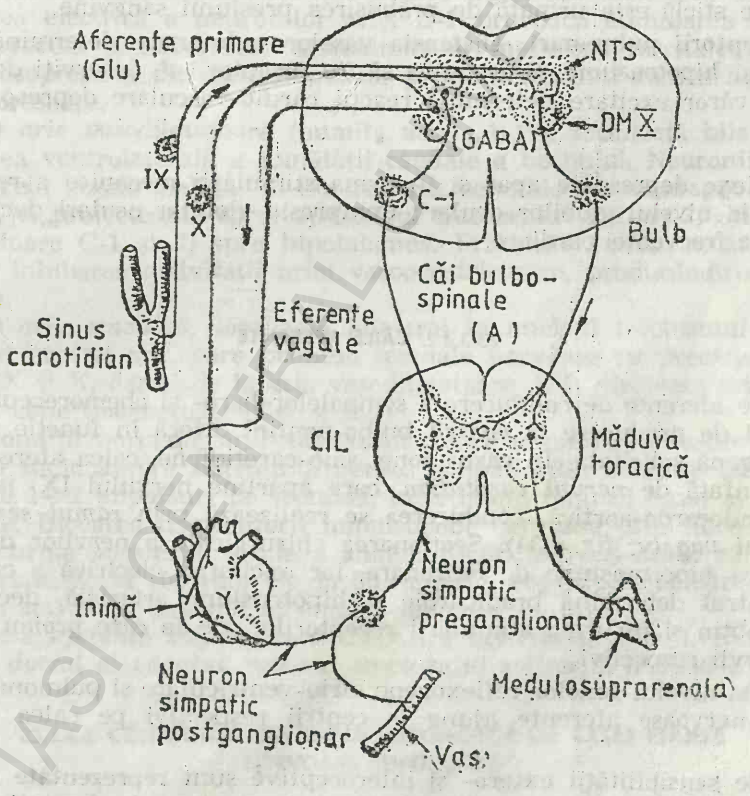


Fig. 334. Căile de bază implicate în controlul activității mediate de reflexul baroreceptor: *Glu* — glutamat; *NTS* — nucleul tractusului solitar; *DMX* — nucleul dorsal motor al nervului X; *Cl* — regiunea vasomotorie; *A* — *a* drenalina; *CIL* — coloana intermediolaterală toracică (după G a n o n g).

ale sub limite normale diminuează influențele inhibitoare ale celor două zone reflexogene asupra centrilor cardio-vasomotori, ceea ce duce la creșterea frecvenței cardiace și a presiunii sistemice, deci, *reflexe presoare*. Sensibilitatea sinusului carotidian la distensie, pare a fi mai mare comparativ cu cea a arcului aortic.

Receptorii atriali reacționează la creșterea presiunii și volumului sangvin din atrii, declanșând, în cazul atriului drept, *tahicardie reflexă*, iar în cazul atriului stâng, *diureză neuroreflexă*. În timp ce efectul tahicardizant al distensiei atriului drept se datorează inhibării nucleului dorsal al nervului vag, diureza reflexă se produce prin inhibarea secreției de ADH. Ambele reacții apar ca mijloc de apărare a cordului împotriva pericolului de supraîncărcare și depășire a capacității sale contractile. În aceste condiții va interveni și peptidul atrial natriuretic, secretat de miocitele atriale tocmai în situațiile de întindere a lor, care, prin efectele sale renale, de eliminare a Na^+ și a apei, va contribui la diminuarea volemiei.

Receptorii din ventriculul stâng sunt implicați în *menținerea tonusului vagal* în condiții de repaus, care determină scăderea frecvenței cardiace. De asemenea, intervin în *reacții reflexe depresoare patologice*. Injectarea substanțelor iritante în venele coronare sau obturarea lor cu sfere de sticlă este urmată de prăbușirea presiunii sangvine.

Receptorii pulmonari. Distensia vaselor pulmonare determină *bradicardie* și *hipotensiune*. S-ar putea să fie receptorii *J*, deserviți de nervul vag, a căror excitare determină reacții cardio-vasculare depresoare.

*

Reflexe depresoare apar și în urma stimulării mecanice a receptorilor de la nivelul globilor oculari. Compresia globilor oculari declanșează scăderea frecvenței cardiace.

23.3.4.2. CĂILE AFERENTE

Căile aferente de conducere a semnalelor baro- și chemoreceptoare de la locul de producere la centrii bulbo-pontini diferă în funcție de zona reflexogenă solicitată. În cazul zonei sino-carotidiene, calea aferentă este reprezentată de *nervul carotidian*, care aparține nervului IX, iar de la zona endocardo-aortică, conducerea se realizează prin *ramul senzitiv al nervului vag* (v. fig. 334). Secționarea chirurgicală a nervilor depresori provoacă hipertensiune de defrenare, iar excitarea electrică a capătului lor central determină bradicardie și hipotensiune arterială, deci efecte ce se obțin și în urma stimulării receptorilor, de la care preiau semnalele nervii respectivi.

De la nivelul zonelor reflexogene atrio-ventriculare și pulmonare semnalele nervoase aferente ajung la centrii respectivi pe calea nervilor vagi.

Căile sensibilității extero- și interoceptive sunt reprezentate de colateralele (desprinse de pe căile specifice), care ajung în formația reticulată. Tot prin intermediul formațiunii reticulate se produc reacții depresoare cauzate de stimularea mecanică a globilor oculari sau aparatului vestibular.

23.3.4.3. CENTRII CARDIO-VASOMOTORI

Deşi *centrii reflecşi medulari* influenţează presiunea sangvină, reglarea principală a presiunii sangvine este exercitată de *centrii cardi -vasomotori din regiunea bulbo-pontină*. Aceşti centri transmit fibre eferente spre inimă prin nervul vag şi spre neuronii preganglionari din coloanele intermedio-laterale ale măduvei toraco-lombare, de unde, prin nervii simpatici şi medulosuprarenală, are loc afectarea tonusului vascular şi a activităţii inimii (v. fig. 334).

Organizarea centrilor vasomotori nu este cunoscută în detaliu, dar rezultatele experimentale recente au făcut posibilă identificarea unor zone importante din cadrul acestor centri, după cum urmează (v. fig. 334).

1. O *arie vasoconstrictoare* (numită *aria „C-1"*), localizată bilateral în zonele ventro-laterale din porţiunea rostrală a bulbului şi porţiunea caudală a punţii. Neuronii acestei zone *secretă adrenalină*. Axonii formează fasciculele bulbospinale, ce „sinapsează" cu neuronii preganglionari din coarnele intermediolaterale ale măduvei toraco-lombare. Neuronii ariei C-1 prezintă o activitate tonică ce poate fi diminuată prin semnale inhibitorii, care provin din 3 surse: *1)* de la baroreceptori prin nucleul tractusului solitar; *2)* de la centrul vasodilatator „A-1" şi *3)* printr-un circuit reprezentat de neuronii GABA-ergici din interiorul ariei C-1. Excitarea electrică a neuronilor ariei C-1 provoacă stimularea simpaticului, precum şi eliberarea catecolaminelor medulosuprarenalei şi a arginin-vasopresinei din neurohipofiză, prin intermediul cărora se produc reacţii presoare.

2. O *arie vasodilatatoare* (numită aria „A-1"), localizată bilateral în porţiunea ventrolaterală a jumătăţii caudale a bulbului. Neuronii acestei arii secretă noradrenalină. Ei nu transmit semnale nervoase spre măduva spinării, ci „proiectează" spre: *1)* nucleul tractusului solitar; *2)* aria vasoconstrictoare C-1 şi *3)* spre hipotalamus. Prin intermediul acestor zone are loc inhibarea activităţii ariei vasoconstrictoare, producându-se vasodilataţia.

3. O *arie senzitivă*, localizată bilateral în nucleul tractusului solitar. Neuronii acestei arii, care primesc semnale nervoase cu precădere prin nervii IX şi X, dar şi de la aria vasodilatatoare A-1, afectează activitatea ambelor zone vasomotoare (C-1 şi A-1).

În condiţii normale, aria vasoconstrictoare a centrului vasomotor acţionează tonic asupra sistemului nervos simpatic din măduvă, cu o frecvenţă de 1—2 impulsuri pe secundă, întreţinând tonusul bazal al vaselor sanguine. Blocarea transmiterii impulsurilor nervoase prin fibre vegetative, în urma anesteziei totale a animalului, determină scăderea presiunii arteriale de la 100 mm Hg la 50 mm Hg, ceea ce demonstrează importanţa activităţii tonice a sistemului simpatic.

Fibrele eferente vagale, care afectează activitatea inimii, pleacă *din nucleul dorsal al vagului, nucleul tractusului solitar şi nucleul ambiguu.*

23.3.4.4. CONTROLUL CENTRULUI VASOMOTOR DE CĂTRE ETAJELE NERVOASE SUPERIOARE

Un mare număr de zone nervoase din formaţiunea reticulată pontodiencefalică pot excita sau inhiba centrul vasomotor. În general, zonele situate mai lateral şi rostral cauzează excitarea, în timp ce porţiunile situate medial şi caudal determină inhibarea centrului vasomotor.

Hipotalamusul joacă rol important în integrarea și coordonarea circulației prin intermediul centrului vasomotor. Zonele posterioare și laterale ale hipotalamusului produc îndeosebi excitarea, în timp ce zonele anterioare pot cauza o excitare sau o inhibiție, în funcție de zona asupra căreia s-a intervenit.

Sistemul limbic, implicat în viața psiho-emoțională, afectează activitatea centrilor vegetativi simpatici și/sau parasimpatici din hipotalamus cu răsunet cardio-vascular corespunzător. Pe această cale emoțiile, starea de anxietate, încordarea sau furia pot produce modificări mari ale ritmului cardiac și vasomotricității.

Neocortexul poate exercita influențe activatoare sau inhibatoare asupra centrului vasomotor, cu sau fără participarea hipotalamusului ca verigă intermediară. În timp ce stimularea ariei premotoare provoacă reacții vasoconstrictoare și presoare generale, excitarea cortexului motor determină, conocmitent cu răspunsul contractil muscular, vasodilatație la nivelul musculaturii scheletice în stare de activitate. La sportivii bine antrenați aceasta poate chiar anticipa contracția musculară. Reacțiile vasomotorii de origine corticală se produc fie pe cale directă corticospinală, ca în cazul vasodilatației din mușchii scheletici, fie indirect, prin releu hipotalamic și bulbar.

23.3.4.5. CĂILE EFERENTE

Inervația parasimpatică a inimii. Se realizează prin *fibrele preganglionare vagale,* cu origine în neuronii cardioinhibitori din *nucleul dorsal* al vagului, *nucleul ambiguu* și *nucleul tractusului solitar* (G a n o n g). Fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuronii postganglionari parasimpatici, situați în grosimea peretelui atrial. Fibrele *vagului drept* se distribuie predominant nodulului sinoatrial. Stimularea lor determină preferențial scăderea frecvenței cardiace și oprirea cordului; *vagul stâng* se distribuie, mai ales, nodulului atrio-ventricular și fasciculului His. Stimularea lui determină preferențial blocul atrio-ventricular.

Miocardul ventricular este sărac în fibre colinergice, fiind relativ independent de acțiunea directă a stimulării vagului.

Nervul vag are o descărcare tonică *(tonusul vagal),* care domină activitatea tonică a sistemului simpatic. Din această cauză, *denervarea completă a inimii determină tahicardie.*

Fenomenul de „scăpare": stimularea prelungită a vagului determină oprirea inimii pentru o perioadă de 4—10 s, după care activitatea cardiacă se reia, cu toate că stimularea continuă; apare, deci, *fenomenul de scăpare a inimii de sub influența vagului.*

În explicarea acestui fenomen au fost implicate mai multe mecanisme: *1)* umplerea ventriculului în timpul opririi diastolice reprezintă un stimul pentru reluarea activității; *2)* stimularea prelungită a vagului determină epuizarea rezervelor de acetilcolină; *3)* stimularea prelungită desensibilizează receptorii colinergici postsinaptici, care nu mai pot fi activați); *4)* excesul de acetilcolină determină un „feed-back" negativ presinaptic, inhibând propria sa eliberare; *5)* în trunchiul nervului vag există și fibre postganglionare simpatice, a căror stimulare poate determina reluarea activității cardiace; *6)* acetilcolina stimulează eliberarea catecolaminelor de la nivelul ganglionilor simpatici și medulosuprarenalei. Prin

această acțiune indirectă, acetilcolina asigură antagonismul interstimulant dintre componenta vagală și cea simpatică a reglării circulației.

Inervația simpatică a inimii. Fibrele preganglionare simpatice provin cu precădere din segmentele T_1-T_5, care „sinapsează" cu neuronii din ganglionii cervicali superiori, mijlocii, stelați și primii 3—4 toracali. Fibrele postganglionare din ganglionii cervicali formează *nervii cardiaci* (superiori, mijlocii și inferiori) și intră în constituția plexului cardiac prin care se distribuie la inimă (fig. 335). Fibrele simpaticului drept se distribuie nodulului sinoatrial și miocardului atrial, controlând mai ales frecvența cardiacă (fibre acceleratoare), iar simpaticul stâng se distribuie nodului atrio-ventricular, fasciculului His și miocardului ventricular, mărind forța de contracție. Fibrele postganglionare simpatice din ganglionii toracici ajung la inimă. Simpaticul intensifică toate proprietățile miocardului.

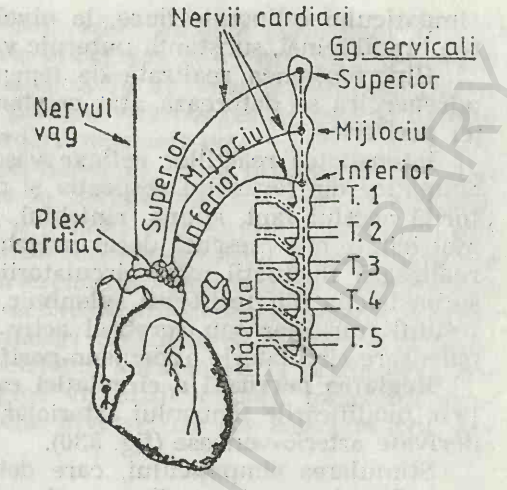


Fig. 335. Inervația inimii (liniile întrerupte — fibre simpatice preganglionare). Nu sunt indicate fibrele care pleacă din ganglionii toracici (după H ă u l i c ă).

Căile eferente pentru sistemul arterial. Sunt reprezentate prin fibre *parasimpatice* de pe traiectul nervilor VII și IX, care acționează limitat asupra unor teritorii glandulare cefalice și *parasimpaticul sacrat*, care influențează în sens *vasodilatator* doar sfera pelvină. Nervul vag se distribuie numai inimii.

În schimb, componența *simpatică toraco-lombară* controlează întregul teritoriu vascular.

Contrar altor funcții vegetative, reglarea nervoasă a calibrului vaselor nu depinde de antagonismul simpatico-parasimpatic. Atât vasodilatația, cât și vasoconstricția arteriolelor aparținând circulației generale, se realizează în mod exclusiv prin *variția tonusului simpatic*. Un astfel de mecanism nu poate să funcționeze decât cu condiția să existe un tonus vascular permanent, care să crească (vasoconstricție) sau să scadă (vasodilatație), în funcție de modificările neuroreflexe ale tonusului simpatic. Stimularea reflexă a căilor eferente simpatice provoacă vasoconstricție arterială și arteriolară. În anumite teritorii vasculare (mușchi striat, inimă, creier) descărcările eferente simpatice determină vasodilatație. Efectele diferite se datoresc unor receptori diferiți. Receptorii de tip *alfa* sunt vasoconstrictori, iar de tip *beta-adrenergici* sunt vasodilatatori.

În afara simpaticului, cu cele două tipuri de receptori adrenergici, un rol important în vasomotricitate îl deține *simpaticul dilatator colinergic*. Acesta ar produce, pe cale cortico-hipotalamică, vasodilatația neuro-reflexă de la nivelul musculaturii striate în stare de activitate.

Printr-un mecanism similar de natură simpatică colinergică se realizează și *vasodilatația cutanată* din timpul secreției sudorale. Stimularea

simpaticului colinergic duce, la nivelul glandelor sudoripare, la eliberarea bradikininei, substanță puternic vasodilatatoare.

Hipertensiunea realizată de fenomenele de preponderență simpatico-adrenergică se datorează atât creșterii debitului cardiac, cât și rezistenței periferice.

Intensitatea reacțiilor reflexe vasculare depinde de bogăția inervației simpatice din teritoriul respectiv și de tonusul centrilor vasomotori. Datorită acestui fapt, splina, rinichiul, intestinul și pielea prezintă o vasomotricitate mai crescută decât mușchii scheletici, inima sau creierul, care realizează fluctuații mari circulatorii pe cale predominant umorală. Vasoconstricția din teritoriul splanhnic, de exemplu, dirijează sângele spre țesutul muscular sau cerebral activ și invers, determinând o veritabilă balansare circulatorie abdomeno-periferică.

Reglarea nervoasă a circulației capilare operează în mod indirect, fie prin modificările tonusului arteriolar sau venos, fie prin participarea căii derivate arterio-venoase (fig. 336).

Stimularea simpaticului, care determină arterioloconstricție, diminuează fluxul sanguin capilar; secționarea fibrelor simpatice determină capilarodilatație și creșterea fluxului sanguin.

Fibrele vegetative capilarodilatatoare aparțin fie parasimpaticului cranio-sacrat, pentru teritoriile capilare subordonate acestora, fie simpaticului colinergic.

În sens capilarodilatator acționează și reflexele locale de axon (fig. 337), prin intermediul *substanței P*, care se eliberează la nivelul efectorului.

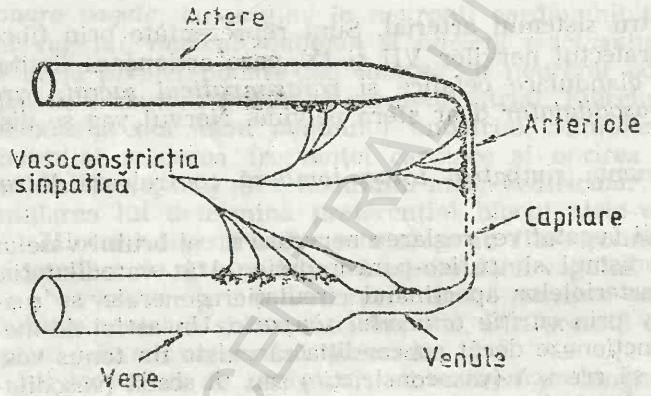


Fig. 336. Inervația simpatică a teritoriului pre- și postcapilar.

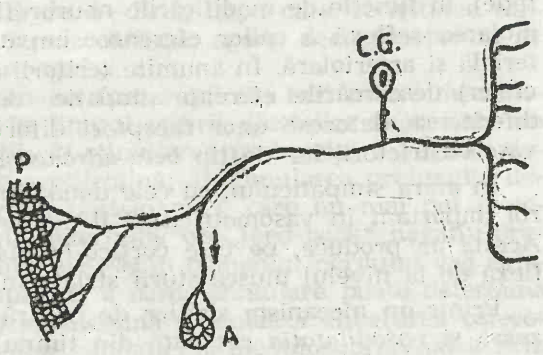


Fig. 337. Reflexul de axon: *P* — piele; *A* — arteriolă; *CG* — neuron din ganglionul spinal.

Reacțiile capilaro-motorii locale sunt sub controlul permanent al centrilor vasomotori, al căror tonus este întreținut de centrii cortico-diencefalici. De aici rezultă reacțiile vasomotorii de origine centrală psiho-afectivă de tipul eritemului pudic, paloarei sau congestiei feței și gâtului din timpul emoțiilor puternice, încordării nervoase etc.

Calea eferentă a sistemului venos. Sistemul venos dispune de un „dispozitiv" bine reprezentat, mai ales la nivelul venelor mici și mijlocii. Exceptând teritoriul venos cefalic și pelvin, care prezintă inervație dublă simpatică și parasimpatică, restul venelor prezintă numai inervație simpatică. Răspunzând înaintea arterelor la descărcările neuroreflexe simpatice, venoconstricția rezultată activează întoarcerea venoasă și crește debitul cardiac. În felul acesta, alături de creșterea rezistenței arteriolare periferice, venomotricitatea contribuie substanțial la producerea reacțiilor presoare simpatico-adrenergice. În cazul scăderii tonusului centrilor vasomotori se produc fenomene inverse, ce vor cauza reacții depresoare.

23.4. CONTROLUL ANGIOGENEZEI

Pentru asigurarea cu substanțe nutritive a țesuturilor în creștere, este necesară proliferarea simultană a vaselor sanguine. Până în prezent au fost izolați și caracterizați 8 factori diferiți, care favorizează formarea unor vase sanguine: forma bazică și acidă a factorului de creștere a fibloblastului *(FGF);* forma alfa și beta a factorului de transformare a creșterii *(TGF-alfa și TGF-beta),* angiogenina și factorul de necrozare a tumorii *(TNF-alfa).* Toți acești 6 factori sunt de natură polipeptidică, la care se adaugă alți 2 factori reprezentați prin *nicotinamidă* și o moleculă mai complexă, care conține nicotinamida. Până în prezent nu se cunoaște modul în care acționează acești factori. Paralel cu dezvoltarea tumorii se dezvoltă și vasele sanguine. Dacă se împiedică proliferarea vaselor, se blochează dezvoltarea tumorii. În prezent, se depun eforturi de a identifica substanțele ce inhibă angiogeneza în tumori; *heparina* facilitează angiogeneza, iar *protamina* o inhibă.

23.5. CIRCULAȚIA LIMFATICĂ

Sistemul limfatic reprezintă o cale derivată de drenaj a plasmei interstițiale restante spre torentul sanguin de întoarcere al marii circulații. Circa 10—15% din plasma filtrată la capătul arterial al capilarelor nu se resoarbe la capătul venos al capilarului, ci rămâne în spațiile interstițiale și va fi drenată de sismul limfatic.

Structură. Din punct de vedere structural, *vasele limfatice* sunt prevăzute cu valvule și rezultă din confluarea rețelei capilarelor limfatice. Vasele limfatice mici prezintă un endoteliu fără fenestrații; membrana bazală este subțire sau poate lipsi; legăturile dintre celulele endoteliale sunt deschise, fără a exista conexiuni intercelulare strânse. Datorită acestui fapt, capilarele limfatice, deși sunt închise la un capăt, nu opun rezistență la trecerea proteinelor sau altor particule mari din lichidul interstițial în trunchiurile colectoare. Pe traiectul sistemului vascular limfatic se găsesc unul sau mai mulți ganglioni limfatici implicați în procesele de apărare locală și generală ale organismului.

Rol. Rolul circulației limfatice este triplu: *drenaj, transport* și *apărare*. Datorită permeabilității lor mai mari decât a rețelei capilare sangvine, capilarele limfatice asigură preluarea proteinelor cu greutate moleculară mare, a lipidelor și chiar a corpurilor străine din spațiile interstițiale și trecerea acestora în circulație. La funcția de drenaj și de curățire a spațiului lacunar intercelular se adaugă capacitatea de reținere și distrugere a „corpilor străini" (bacterii, celule, virusuri) ajunși la nivelul ganglionilor limfatici prin reacții locale de apărare nespecifică (fagocitoză) și specifică (anticorpogeneză, apărare imunitară).

Funcția de transport privește atât constituenții plasmei interstițiale, cât și substanțele nutritive resorbite de la nivelul mucoasei gastro-intestinale. Mai ales grăsimile sunt absorbite pe această cale sub formă de *chilomicroni*.

Compoziția. Limfa, fiind o fracție de plasmă interstițială, are compoziție similară acesteia. Este mai săracă în proteine (2%) și ceva mai bogată în lipide, mai ales după prânzuri (1—2%). Excepție face doar limfa din canalul toracic, de origine hepatică și intestinală, care poate atinge 2—4% până la 6% proteine în timpul digestiei și absorbției intestinale.

Debite și factori de scurgere. În condiții de repaus se formează 2—4 litri de limfă/zi. Creșteri de până la 14 ori pot apărea în cazurile de presiune interstițială mărită, ca urmare fie a presiunii intracapilare crescute (arteriolodilatație, creșterea presiunii venoase), fie a permeabilizării capilarelor (substanța „P", histamina, kininele etc.).

La animalele inferioare, curgerea limfei se datorează prezenței *inimilor limfatice*.

La mamifere, întoarcerea limfatică este controlată de aceiași factori care controlează și circulația venoasă (contracția mușchilor scheletici, presiunea intratoracică negativă în timpul inspirației, efectul de sucțiune al sângelui venos care se scurge cu viteză mare și în care se varsă limfa, și contracția ritmică a pereților vaselor limfatice mari). Datorită valvulelor, contracția mușchilor împinge limfa în direcția inimii. Pulsațiile arterelor din apropierea vaselor limfatice pot avea același efect. Efortul și căldura cresc circulația limfatică, iar repausul o scade, predispunând la stază și edeme.

Nevertebratele și unii pești (ciclostomii) nu au sistem vascular limfatic; el apare pentru prima dată la peștii osoși. Unii pești, batracienii, reptilele și toți embrionii păsărilor posedă „inimi limfatice".

CAPITOLUL 24

FORMAREA URINII. MICȚIUNEA

Alături de rolul endocrin, rinichiul îndeplinește două funcții majore: în primul rând excretă majoritatea produșilor finali, rezultați din procese catabolice, și, în al doilea rând, controlează concentrația majorității compușilor din lichidele corporale, fiind unul din cele mai importante organe care intervin în menținerea homeostaziei mediului intern.

24.1. ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A NEFRONULUI

La om, cei 2 rinichi conțin circa 2,4—2,6 milioane de nefroni, care reprezintă *unități morfologice* și *funcționale* ale rinichiului. Figurile 338, 339 redau, schematic, părțile unui nefron funcțional. Se observă cum arteriola aferentă, care aduce sânge spre nefronii corticali, se ramifică într-o rețea din circa 50 capilare paralele, care formează *glomerulul renal*, înconjurat de *capsula Bowman*. Foița viscerală a capsulei aderă la capilarele glomerulului. Glomerulul, împreună cu capsula Bowman, formează *corpusculul renal Malpighi* situat totdeauna în zona corticală. Sângele arterial părăsește glomerulul prin arteriola eferentă de calibru mai mic și formează o rețea de capilare peritubulare.

Capilarele din glomerul, datorită rezistenței periferice mari, funcționează într-un mod similar cu capetele arteriale ale capilalelor tisulare, filtrând continuu plasma sanguină în capsula Bowman. Pe de altă parte, capilarele peritubulare, datorită presiunii lor scăzute (circa 13 mm coloana de Hg), funcționează asemănător capetelor venoase ale capilarelor tisulare, determinând reabsorbția continuă a lichidelor în capilare sangvine.

Nefronii *juxtamedulari* (corpusculii renali așezați aproape de zona medulară renală), care reprezintă circa 15—25% din numărul total de nefroni, prezintă corpusculii renali situați tot în zona corticală, dar în apropierea zonei medulare, iar ansele Henle lungi, în special segmentele lor subțiri, pătrund adânc în zona medulară internă. Glomeru-

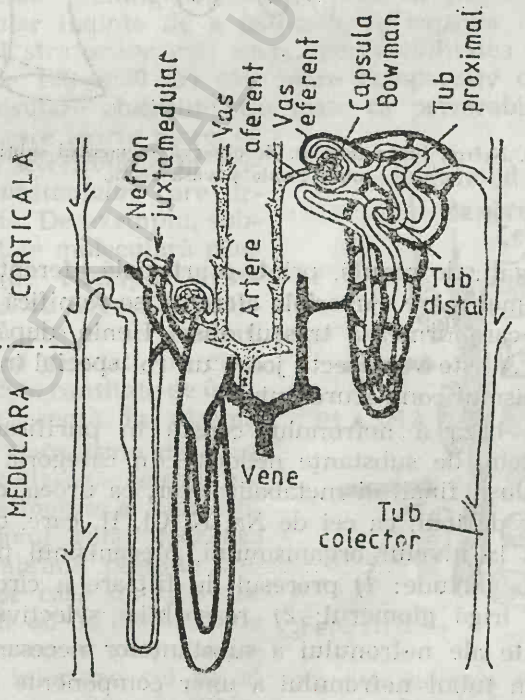


Fig. 338. Vascularizația nefronilor corticali și juxtamedulari.

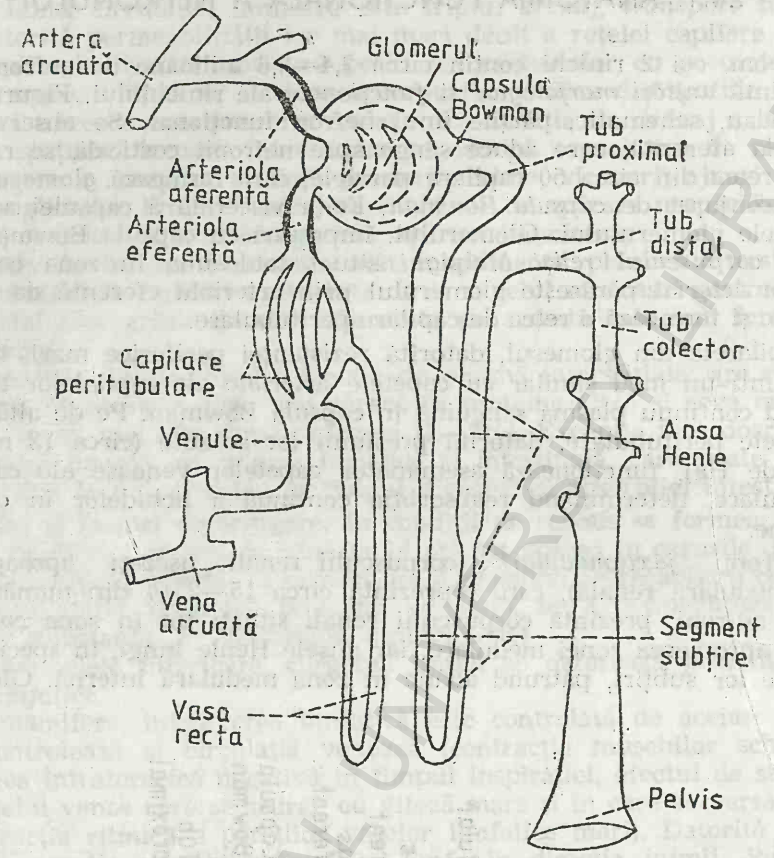


Fig. 339. Nefron juxtamedular. Se observă segmentul subțire și gros al ansei Henle și vasa recta.

lii lor sunt irigați, de regulă, printr-o arteriolă aferentă provenită direct dintr-o arteră mai mare. Arteriola eferentă se ramifică în vase subțiri — *vasa recta* — care urmează traseul ansei Henle, după care se varsă în venule renale. Aceste vase recta joacă un rol special în concentrarea urinei prin mecanismul contracurentului.

Funcția de bază a nefronului constă în purificarea plasmei, care trece prin rinichi, de substanțe nedorite. În categoria lor intră, în primul rând, produșii finali ai metabolismelor, ca ureea, creatina, acid uric, urați și o serie de ioni, ca cei de Na, K, Cl, H, care, deseori, se acumulează în exces la nivelul organismului. Mecanismul prin care nefronul purifică plasma include: *1)* procesul de filtrare a circa 1/5 din plasma sanguină care irigă glomerul; *2)* reasorbția selectivă la nivelul diferitelor segmente ale nefronului a substanțelor necesare organismului și *3)* secreția prin tubul nefronului a unor componente care vor fi eliminate prin urină.

24.2. FILTRAREA GLOMERULARĂ

Procesul are loc la nivelul glomerului renal Malpighi și se face între sângele din glomerulul renal și capsula Bowman. Filtrarea glomerulară depinde de mai mulți factori: *1)* structura și suprafața membranei filtrante; *2)* presiunea efectivă de filtrare și *3)* debitul circulator renal.

Membrana filtrantă. Membrana prin care se realizează filtrarea se numește *membrană glomerulară,* care prezintă unele particularități comparativ cu membrana capilarelor tisulare. Este alcătuită din 3 mari structuri: *1)* stratul celulelor endoteliale ale capilarelor; *2)* membrana bazală și *3)* stratul celulelor epiteliale, ce delimitează suprafața capsulei Bowman.

Stratul endoteliului capilar este străbătut de mii de pori mici, numiți *fenestre.*

Membrana bazală este compusă în special dintr-o rețea de fibre de proteoglican, care prezintă, de asemenea, spații largi prin care poate filtra lichidul.

Între celulele endoteliale și membrana bazală există celule stelate numite *celule mesangiale,* care trimit prelungiri între celulele endoteliale ale anselor capilare și membrana bazală (nu sunt indicate în figura 340). Prezintă proprietăți contractile, prin care intervin în reglarea filtrării glomerulare. De asemenea, au proprietăți secretorii (inclusiv renină), captează anticorpi și sunt implicați în producerea unor afecțiuni glomerulare.

Stratul epitelial, reprezentat de foița viscerală a capsulei Bowman, nu este continuu ci prezintă prelungiri digitiforme, care acoperă membrana bazală. Aceste prelungiri formează *fante de filtrare* prin care trece filtratul glomerular înainte de a pătrunde în capsula Bowman.

Deși numărul straturilor este mare, permeabilitatea membranei glomerulare este de 100—500 ori mai mare comparativ cu permeabilitatea capilarelor tisulare obișnuite. Cu toate că permeabilitatea membranei glomerulare este foarte mare, ea prezintă o mare *selectivitate în privința mărimii substanțelor* care urmează a fi filtrate. De exemplu, substanțele cu greutate moleculară până la circa 5 000 (de exemplu, insulina), se filtrează cu aceeași ușurință ca și apa, în timp ce serumalbuminele, care au o greutate de circa 69 000, se fitrează în cantitate de 0,5% din substanța prezentă în plasmă.

Există două mecanisme de bază, prin care se realizează selectivitatea moleculară a mebranei glomerulare: *1)* în primul rând *mărimea porilor* din membrană permite trecerea moleculelor care nu depășesc 8 nm. Albuminele au un diametru de circa 6 nm, ceea ce ar permite filtrarea lor. Aici intervine cel de al doilea mecanism și anume *2) încăr-*

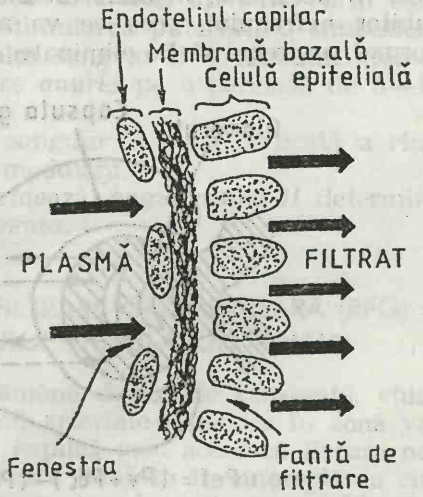


Fig. 340. Structura funcțională a membranei glomerulare.

carea electrică a porilor: porii glomerulului sunt căptușiți cu proteine glicozilate, care sunt puternic electronegative. Proteinele plasmatice sunt, de asemenea, puternic electronegative. Ca urmare, din cauza „repulsiei electrostatice", proteinele plasmatice sunt împiedicate să treacă prin porii membranei glomerulare, încât filtratul glomerular conține circa 0,03% proteine (comparativ cu circa 7% din plasmă).

Presiunea efectivă de filtrare. Filtrarea glomerulară are loc sub acțiunea acelorași factori care acționează și la nivelul capătului arterial al capilarelor tisulare obișnuite. Ea este determinată de valoarea presiunii hidrostatice din capilar, căreia i se opune presiunea coloidosmotică din capilar și presiunea intracapsulară. Obișnuit presiunea coloidosmotică din capsula Bowman este neglijabilă. Dacă presiunea coloidosmotică intracapsulară crește, ea va intensifica filtrarea lichidului prin membrana glomerulară (fig. 341).

Presiunea arterială, la nivelul glomerului, variază la diferite specii de animale: la șobolan a fost evaluată la 45 mm Hg; la câine, la 70 mm Hg. La om se consideră ca fiind egală cu 60 mm Hg.

Presiunea coloidosmotică din capilarele glomerulare crește cu circa 20% la capătul venos al capilarului glomerular, datorită filtrării a circa 1/5 din plasma sangvină. Dacă presiunea coloidosmotică la capătul arterial al capilarului era de 28 mm Hg, iar la capătul venos de 36 mm Hg, presiunea coloidosmotică medie va fi de 32 mm Hg.

Presiunea din capsula Bowman poate fi măsurată cu ajutorul unor micropipete, introduse în lumen. La om, această presiune se consideră a fi egală cu 18 mm Hg. Pe baza acestor date, *presiunea efectivă de filtrare:*

(Pef) = (P. arterială + P. coloidosmotică capsulară) — (P. intracapsulară + P. coloidosmotică vasculară) = (60 + 0) — (18 + 32) = 10 mm Hg.

Debitul sanguin circulator renal. Reprezintă 21% din debitul cardiac, cu toate că rinichiul ocupă numai 0,5% din greutatea corporală. Dacă debitul circulator renal scade, volumul filtratului glomerular va fi redus. În acest caz, lichidul tubular se va deplasa prea lent de-a lungul tubilor nefronului, ceea ce va accentua reabsorbția substanțelor care, normal, ar trebui să fie eliminate.

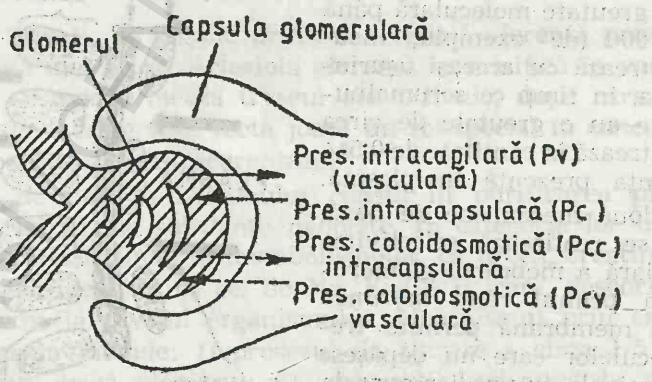


Fig. 341. Presiunea efectivă de filtrare (p_{ef}) în glomerulul renal.

Creșterea debitului circulator renal intensifică rata de filtrare glomerulară din două cauze diferite: *1) din cauza creșterii presiunii efective de filtrare* și *2) din cauza scăderii presiunii coloidosmotice intraglomerulare*. Scăderea presiunii coloidosmotice poate fi explicată astfel: în situația unei irigații normale, circa 1/5 din plasmă se filtrează, ceea ce determină concentrarea proteinelor intravasculare, urmată de creșterea presiunii coloidosmotice care se opune filtrării. Prin mărirea debitului circulator renal procentul de plasmă filtrată diminuează, ceea ce determină o concentrare mai redusă a proteinelor, urmată de scăderea presiunii coloidosmotice, comparativ cu primul caz. Ca urmare, filtrarea glomerulară se intensifică. În această situație, chiar dacă presiunea arterială intraglomerulară ar rămâne constantă, filtrarea glomerulară s-ar intensifica.

Efectul constricției arteriolei aferente asupra filtrării glomerulare. Constricția arteriolei aferente scade fluxul sanguin la nivelul glomerulilor și presiunea intraglomerulară. Ca urmare, rata filtrării glomerulare diminuează. Din contră, dilatarea arteriolei aferente crește presiunea intraglomerulară și, respectiv, sporește cantitatea de filtrat glomerular format.

Efectul constricției arteriolei eferente asupra ratei de filtrare glomerulară. Constricția arteriolei eferente mărește rezistența la scurgerea sângelui din glomerul, crește presiunea intraglomerulară, și, implicit, volumul filtratului glomerular.

Când constricția arteriolei eferente este puternică și de durată, apare o situație inversă. În acest caz fluxul sângelui la nivelul glomerulului începe să scadă, încât plasma rămâne în capilarele glomerulare o perioadă mai mare de timp, ceea ce va determina ca o mai mare parte din apa plasmatică să se filtreze în capsulă. Deoarece proteinele nu se filtrează o dată cu apa, presiunea coloidosmotică a plasmei crește progresiv, *determinând scăderea paradoxală a filtrării glomerulare*, în ciuda unei presiuni glomerulare crescute.

Efectul stimulării simpatice. Stimularea sistemului vegetativ simpatic determină *vasoconstricția* preferențială a *arteriolei aferente*, prin care induce scăderea filtrării glomerulare. Stimularea puternică a simpaticului, poate determina diminuarea fluxului sangvin și a presiunii glomerulare în așa măsură, încât poate apare *anuria* pe o perioadă de 5—10 minute.

Prostaglandinele intensifică fluxul sanguin în zona corticală a rinichiului și diminuează circulația în zona medulară.

După cum vom arăta în cele ce urmează, *angiotensina II* determină *vasoconstricția* selectivă a *arteriolei eferente*.

24.2.1. AUTOREGLAREA RATEI DE FILTRARE GLOMERULARĂ (RFG) PRIN AUTOREGLAREA DEBITULUI CIRCULATOR RENAL

Rata filtrării glomerulare *(RFG)* rămâne destul de constantă, chiar în cazul modificărilor mari ale presiunii arteriale sistemice în zona valorilor de 75—160 mm Hg. Aceasta se explică prin aceea că fiecare nefron posedă două mecanisme feedback care intervin în autoreglarea circulației renale și, implicit, a RFG: *1)* mecanismul *feedback vasodilatator al arteriolei aferente* și *2)* mecanismul *feedback vasoconstrictor al arteriolei eferente*. Aceste două mecanisme feedback formează ceea ce se nu-

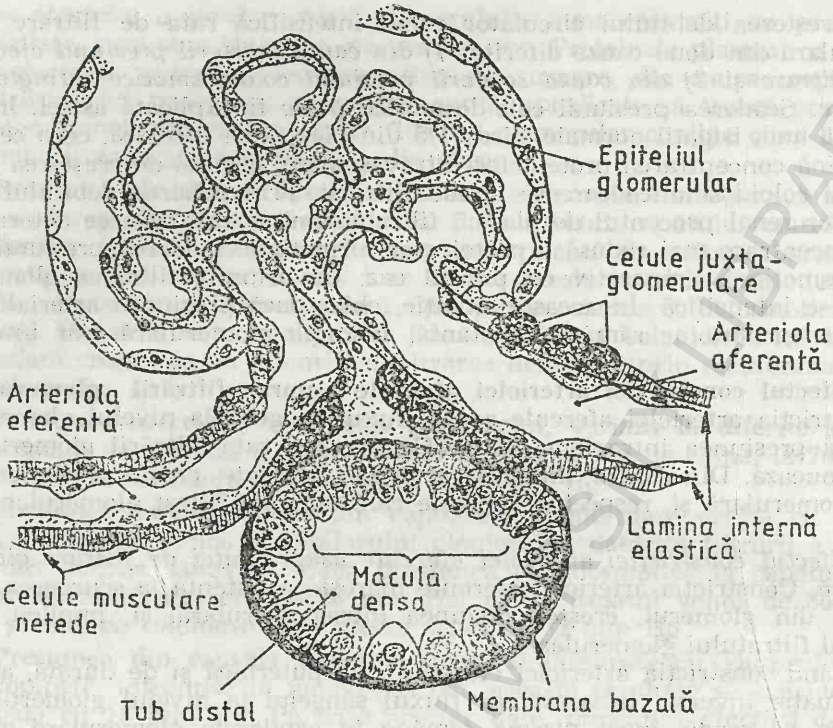


Fig. 342. Structura aparatului juxtaglomerular.

meşte *feedback-ul tubuloglomerular*, care se desfăşoară, probabil, numai la nivelul complexului juxtaglomerular.

Complexul juxtaglomerular. Porţiunea iniţială a tubului distal (porţiunea iniţială care continuă segmentul gros al ansei Henle) se află localizată între arteriola aferentă şi eferentă (fig. 342). Celulele epiteliale ale tubului contort distal, care vin în contact cu arteriolele, sunt mai dense la acest nivel, formând *macula densa*.

Fibrele musculare netede ale arteriolelor aferente şi chiar eferente sunt umflate şi umplute în special cu granule de renină inactivă, formând *celulele juxtaglomerulare*. Întregul complex alcătuit din „macula densa" şi celulele juxtaglomerulare, formează *complexul (aparatul) juxtaglomerular*.

Structura anatomică a aparatului juxtaglomerular sugerează că intrarea în acţiune a mecanismelor feedback spre arteriolele aferente şi eferente este declanşată de compoziţia chimică a lichidului ce scaldă zona maculei densa, formaţiune cu proprietăţi chemoreceptoare.

24.2.1.1. MECANISMUL FEEDBACK VASODILATATOR AL ARTERIOLEI AFERENTE

Scăderea ratei de filtrare glomerulară determină o reabsorbţie masivă a ionilor de Na şi Cl în zona segmentului ascendent al ansei Henle, ceea ce cauzează scăderea concentraţiei acestor ioni din lichidul ce scaldă macula densa. Scăderea concentraţiei ionilor indicaţi declanşează un sem-

nal din zona maculei densa, care dilată arteriola aferentă. Acest mecanism de autoreglare pare a funcționa în felul următor:

1) un volum redus de filtrat glomerular determină scăderea concentrației ionilor de Cl și Na de la nivelul maculei densa;

2) scăderea concentrației ionilor determină dilatarea arteriolei aferente;

3) dilatarea arteriolei aferente crește fluxul sanguin glomerular și presiunea arterială de la nivelul glomerulului;

4) creșterea fluxului sanguin și a presiunii glomerulare intensifică filtrarea glomerulară, urmată de diminuarea reabsorbției masive a Na^+ și Cl^- la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle. Deci, acest mecanism feedback controlează atât RFG, cât și debitul circulator renal.

24.2.1.2. MECANISMUL FEEDBACK VASOCONSTRICTOR AL ARTERIOLEI EFERENTE

Acest mecanism funcționează astfel:

1) scăderea concentrației ionilor de Cl și Na de la nivelul maculei densa, din motivele indicate mai sus, se pare că declanșează *eliberarea reninei* din celulele juxtaglomerulare;

2) renina acționează asupra angiotensinogenului plasmatic dând naștere angiotensinei I, care sub acțiunea enzimei de conversie se transformă în octapeptidul *angiotensina II;*

3) angiotensina II contractă arteriola eferentă prin care se induce creșterea presiunii glomerulare;.

4) creșterea presiunii glomerulare intensifică RFG, care va readuce concentrația ionilor de Na și Cl de la nivelul maculei densa la valori normale.

Deci, acesta reprezintă un alt mecanism feedback negativ de menținere la valori constante a RFG prin vasoconstricția arteriolei eferente. Când ambele mecanisme feedback funcționează simultan, RFG se modifică numai cu câteva procente, cu toate că presiunea arterială sistemică suferă mari oscilații (între 75—160 mm coloană de Hg).

În reglarea debitului circulator renal se pare că rolul dominant este deținut de mecanismul feedback vasodilatator al arteriolei aferente.

În afara mecanismelor descrise, activarea sistemului renină-angiotensină are loc, printre altele, și în următoarele situații:

1) *stimularea nervilor renali* prin receptori beta--adrenergici, ca urmare a creșterii tonusului centrilor vasomotori, în urma diminuării semnalelor inhibitoare de la baroreceptorii zonelor reflexogene, determinată de scăderea presiunii sanguine sistemice;

2) scăderea presiunii sanguine la nivelul celulelor juxtaglomerulare;

3) prostaglandinele, și în special *prostaciclina,* acționează direct asupra celulelor juxtaglomerulare, determinând eliberarea reninei. După unii cercetători, „macula densa" intensifică secreția reninei prin intermediul prostaglandinelor sintetizate în zona corticală a rinichiului.

Angiotensina II, vasopresina, ca și presiunea arterială mărită de la nivelul arteriolei aferente, inhibă secreția reninei prin acțiunea asupra celulelor juxtaglomerulare.

Unii factori care intervin în reglarea sistemului renină-angiotensină și rolul angiotensinei în reglarea presiunii sistemice sau de la nivelul glomerului renal sunt indicați în figura 343. Reamintim că angiotensina II

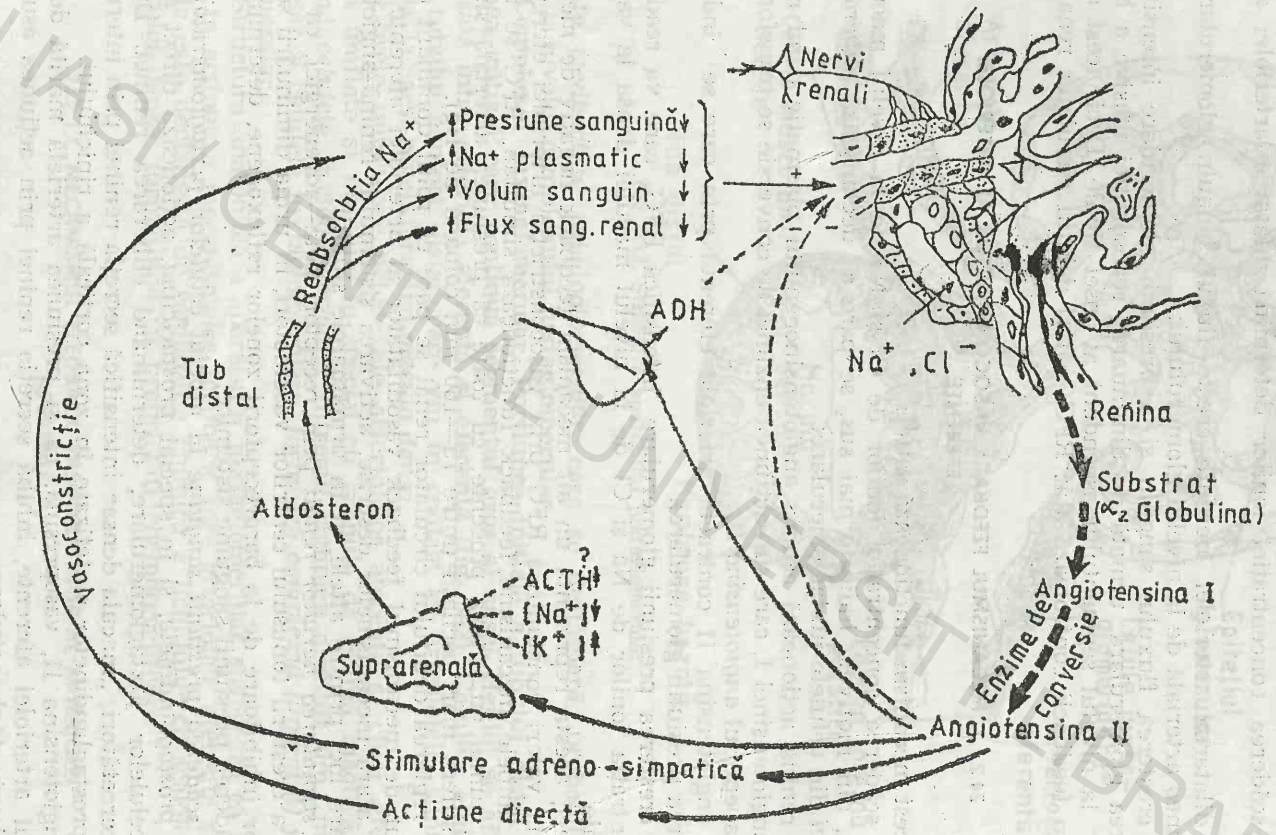


Fig. 343. Unii factori care intervin în reglarea secreției reninei.

BCU IAȘI CENTRALĂ UNIVERSITARĂ LIBRARY

poate interveni în creşterea presiunii sanguine prin *vasoconstricţia arteriolară*, prin controlul volumului lichidului extracelular, *activând centrul setei* (prin intermediul organului subfornical şi al organului vascular al lamei terminale), *activând secreţia vasopresinei şi a aldosteronului*; de asemenea, *contractă celulele mesangiale*, care determină scăderea RFG.

Unii fiziologi consideră că *autoreglarea circulaţiei renale* s-ar realiza *printr-un mecanism miogen*. Creşterea presiunii sanguine determină „întinderea" muşchilor netezi din tunica medie, care induce contracţia lor, urmată de vasoconstricţie şi diminuare a fluxului sanguin. Când presiunea sanguină scade arteriolele pot fi dilatate, intensificând irigarea rinichiului. Totuşi, acest mecanism nu a fost bine dovedit.

Debitul renal se determină *prin metoda clearanceului* acidului paraaminohipuric *(PAH)* sau a diiodrastului. Aceste substanţe, când se află solvite în plasmă în concentraţie nu prea mare, sunt depurate la nivelul rinichiului aproape în totalitate, în urma trecerii o singură dată prin rinichi. Eliminarea lor aproape totală se realizează prin aceea că substanţa filtrată nu se resoarbe, iar cantitatea de substanţă care nu a fost filtrată va fi secretată de tubii nefronului. Determinat prin această metodă, debitul renal este egal cu circa 1 200 ml sânge/minut, ceea ce corespunde la 1 700 litri sânge/24 ore.

24.3. URINA PRIMARĂ

Plasma sanguină filtrată la nivelul membranei glomerulare se numeşte *filtrat glomerular* sau *urina primară*. Compoziţia filtratului glomerular este aproape aceeaşi cu a plasmei sanguine, filtrată la capătul arterial al capilarelor tisulare în lichidul interstiţial. Filtratul glomerular nu conţine hematii, iar proteinele sanguine se află în cantitate nesemnificativă (circa 0,03%).

Compoziţia în electroliţi şi alte substanţe solvite este, de asemenea, similară cu a lichidului interstiţial. Totuşi, din cauza cantităţii reduse a ionilor proteici electronegativi, care se găsesc în filtratul glomerular, se produce efectul de echilibru Donnan, prin intervenţia căruia alţi ioni electronegativi (clorări, bicarbonaţi etc.) se găsesc în filtratul glomerular într-o cantitate mai mare cu cca 5%, iar concentraţia ionilor pozitivi este cu circa 5% mai redusă în filtratul glomerular comparativ cu plasma sanguină.

Sub aspect „practic", urina primară, poate fi considerată că prezintă aceeaşi compoziţie cu a plasmei deproteinizate.

Volumul de urină primară, format în fiecare minut în cei doi rinichi, se numeşte *rata de filtrare glomerulară (RFG)*. Are o valoare de circa 125 ml/minut, putând varia, în diferite condiţii fiziologice, de la câţiva ml/minut până la 200 ml/minut. Deoarece în fiecare minut, prin rinichi, trec circa 650 ml plasmă sanguină, din care se formează 125 ml de urină primară, rezultă că la nivelul glomerulului renal se filtrează doar 19% (1/5) din plasma sanguină glomerulară. În 24 de ore se formează circa 180 litri de urină primară. Dacă avem în vedere că un om de 70 kg conţine circa 45 l de apă, întreaga cantitate de apă poate fi filtrată şi resorbită la nivelul rinichiului de 4 ori în 24 ore; *cei cca 12 litri de lichid extracelular* pot fi filtraţi şi resorbiţi de circa 15 ori, iar volumul plasmei sanguine (circa 3 l), de 60 ori/zi.

Rata de filtrare glomerulară poate fi determinată cu ajutorul „clearance"-ului acelor substanțe aflate în plasmă care se filtrează complet la nivelul membranei glomerulare, fără a fi resorbite sau secretate de pereții tubului. Prin *„clearance"* (sau *coeficient de depurație)* al unei substanțe se înțelege volumul de plasmă care, la trecerea prin rinichi, este „curățată" de substanța respectivă în unitatea te timp. Cea mai potrivită substanță pentru aflarea ratei de filtrare glomerulară este *inulina* — un polizaharid cu greutate moleculară de 5 200. De exemplu, dacă concentrația de inulină din plasmă a fost de 0,1 g%, iar în urină trec în fiecare minut 0,125 g inulină, rezultă că, în fiecare minut, trebuie să se formeze 125 ml de urină primară, respectiv 125 ml de plasmă se purifică în fiecare minut; *manitolul* este un alt polizaharid utilizat frecvent în determinarea clearance-ului.

Clearance-ul plasmatic pentru orice substanță poate fi calculat după următoarea formulă:

Clearance-ul plasmatic (ml/minut) =

în care *Vu* reprezintă volumul de urină (ml/minut); *Cu* — concentrația substanței din urină și, respectiv, din plasmă *(Cp)*.

Substanțele al căror clearance este mai mic decât al inulinei sunt substanțe care se resorb la nivelul tubilor, iar substanțele care au clearance-ul mai mare decât al inulinei sunt cele care se secretă la nivelul tubilor.

24.3.1. REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA LA NIVELUL TUBILOR RENALI

Filtratul glomerular se scurge de-a lungul segmentelor tubului nefronului: *tub contort proximal → ansa Henle → tub contort distal* și, prin tubul colector, pătrunde în pelvis. De-a lungul acestui traseu substanțele sunt reabsorbite sau secretate selectiv de epiteliul tubular, iar lichidul final, care pătrunde în pelvis, formează *urina*. Reabsorbția joacă un rol mult mai important decât secreția. Secreția are importanță deosebită în determinarea cantității de K^+, H^+ și a altor substanțe care urmează a fi excretate prin urină.

24.3.1.1. MECANISMUL DE BAZĂ AL REABSORBȚIEI ȘI SECREȚIEI TUBULARE

Mecanismele de bază ale transportului prin membranele tubului nefronului sunt, în linii mari, aceleași care asigură transportul prin membrane și în alte zone corporale. Ele pot fi divizate în *transport activ* și *pasiv*.

Transportul activ. *Transportul ionilor de Na.* În general, cele mai active procese de reabsorbție și secreție (circa 80% din total) au loc la nivelul tubului contort proximal, din care cauză el prezintă și o structură histologică adecvată: suprafață mare de contact între lumenul tubului și interiorul celulelor, realizată prin „marginea în perie" membranelor celulare tubulare dinspre polul apical (fig. 344). Conexiunile dintre celulele tubulare sunt etanșe *(joncțiuni etanșe)* numai spre polul lumenal, iar în restul zonelor există spații intercelulare laterale, care contribuie la mărirea suprafeței. În aceste spații este transportat Na^+ în

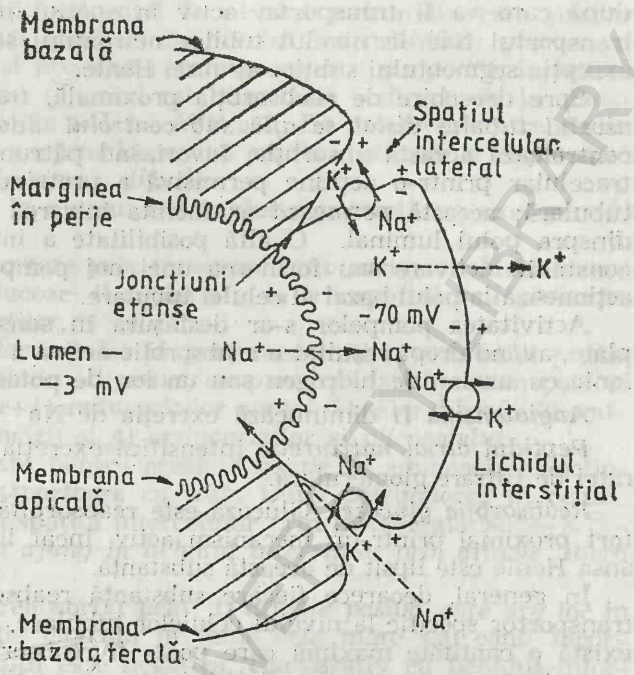


Fig. 344. Mecanismul reabsorbției Na în tubul proximal. Linia continuă — transport activ; punctat — transport pasiv. O cantitate de Na și apă difuzează în lumen prin joncțiuni etanșe.

tiv prin intervenția pompei Na^+—K^+—ATP-azei. Deci, transportul activ se realizează numai la nivelul membranei bazolaterale.

De notat că: *1)* sub acțiunea Na^+—K^+—ATP-azei, pentru fiecare 3 Na^+ expulzați din celulă, sunt introduși $2K^+$. Ca urmare a expulziei Na^+ intracelular, concentrația lui din celulă scade, ceea ce accentuează gradientul de concentrație al Na^+ din lumen și Na^+ intracelular. Conform gradientului de concentrație, Na^+ difuzează pasiv în celulă prin membrana apicală a celulelor tubulare; 2) expulzia Na^+ din celulă, accentuează electronegativitatea intracelulară la — 70 mV, în timp ce în lumen încărcarea este de —3 mV. Diferența de —67 mV între interiorul celulei și lumenul tubului reprezintă o forță de atracție a Na^+ în interiorul celulei. Deci, difuzia Na^+ din lumen în celulă prin „marginea în perie" este cauzată atât de diferența de concentrație a ionului-*gradientul chimic*, cât și de diferența electrică care, împreună cu gradientul chimic, formează *gradientul electrochimic*.

Trecerea Na^+ și a apei (care a pătruns prin osmoză, ca urmare a gradientului de concentrație), din spațiul intercelular și lichidului interstițial, în capilarele peritubulare, este controlată de aceleași *forțe Starling*, care controlează transportul pasiv la nivelul oricărui capilar: diferența presiunii hidrostatice și coloidosmotice. Dacă presiunea hidrostatică din interiorul capilarului crește și/sau concentrația proteinelor intravasculare scade, în capilare va pătrunde o cantitate redusă de apă și Na^+. Aceasta va cauza expansiunea spațiilor intercelulare, urmată de difuzia pasivă a Na^+ și a apei din spațiile intercelulare în lumenul tubului, prin joncțiunile etanșe intercelulare (v. fig. 344). Din cauza retrodifuziei, absorbția netă a Na^+ diminuează.

În zona îngroșată a segmentului ascendent al ansei Henle, Na^+ este *cotransportat* din lumen în epiteliul tubular împreună cu K^+ și Cl^+,

după care va fi transportat activ în spațiul intercelular lateral. Deci transportul Na^+ la nivelul tubilor nefronului se face în mod activ, cu excepția segmentului subțire al ansei Henle.

Spre deosebire de reabsorbția proximală, *transportul activ al Na la nivelul tubului distal se află sub controlul aldosteronului.* Aldosteronul controlează această absorbție, favorizând pătrunderea Na în mediul intracelular printr-o acțiune permisivă a proteinelor sintetizate în celula tubulară; această *permează* ar facilita intrarea apicală a sodiului, deci dinspre polul luminal. O altă posibilitate a intervenției aldosteronului constă în activare sau formarea unei noi pompe de Na (fig. 345), care acționează la polul bazal al celulei tubulare.

Activitatea pompelor s-ar desfășura în sensul unei funcționări cuplate, având drept rezultat o reabsorbție activă a Na realizată prin schimb ionic cu un ion de hidrogen sau un ion de potasiu (v. fig. 345).

Angiotensina II diminuează excreția de Na^+ și apă.

Peptidul atrial natriuretic intensifică excreția Na^+ prin intensificarea ratei de filtrare glomerulară.

Reabsorbția glucozei. Glucoza este reabsorbită la nivelul tubului contort proximal printr-un mecanism activ, încât lichidul care pătrunde în ansa Henle este lipsit de această substanță.

În general, deoarece fiecare substanță reabsorbită activ necesită un transportor specific la nivelul celulelor tubulare, pentru fiecare substanță există o cantitate maximă care poate fi reabsorbită. Această valoare se numește *transport maxim* al substanței respective (T_m). T_m al glucozei la nivelul rinichiului se situează în jurul valorii de 220 mg/minut. În mod normal, *glucozuria* apare la valori ale glicemiei în sângele venos de peste 180 mg%. Deci, până la aceste valori, glucoza filtrată nu va depăși T_m, putând fi reabsorbită în totalitate (valoarea normală maximă a glicemiei este de circa 120 mg%).

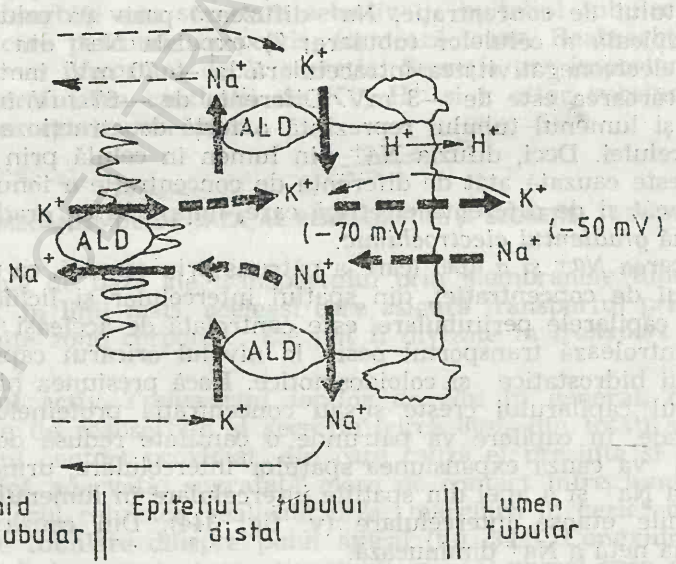


Fig. 345. Reabsorbția Na^+ în tubul distal: *Ald* — aldosteron (după Hăulică).

Mecanismul reabsorbției glucozei la nivelul nefronului este similar cu mecanismul absorbției glucozei la nivelul intenstinului: *glucoza și Na se fixează de aceeași proteină cotransportoare* („simport"), iar energia necesară transportului glucozei este furnizată indirect, de la transportul activ al Na^+ prin Na^+—K^+—ATP-ază. De la nivelul intracelular al celulei tubulare, unde a ajuns împreună cu Na^+, *glucoza se deplasează în lichidul interstițial prin simpla difuzie.*

Transportul glucozei la nivelul nefronului reprezintă un exemplu de *transport activ secundar.*

Alte substanțe transportate prin transport activ secundar. Mecanismul utilizat în transportul glucozei îl regăsim și la transportul *aminoacizilor, lactatului, citraților, fosfaților,* H^+ *și* Cl^-.

Absorbția aminoacizilor are loc în porțiunea inițială a tubului proximal. Ca și la nivelul tubului digestiv, se pare că există cotransportori diferiți pentru reabsorbție: *1) aminoacizilor neutri; 2)* celor *dibazici 3) aminoacizilor dicarboxilici* (acizi) și *4) aminoacizilor* și *glicocolului.*

Proteinele transportoare pentru aceste 4 grupe de aminoacizi funcționează ca *proteine cotransportoare cu* Na^+. După pătrunderea în celulă, Na^+ este pompat activ în spațiul intercelular prin intervenția Na^+—K^+—ATP-azei, iar *aminoacizii ajung în lichidul interstițial prin difuzie liberă sau facilitată.*

Ionul de Cl poate fi reabsorbit prin: *1) difuzie pasivă,* care are loc în cazul în care concentrația clorului în lume este mare sau când încărcarea electrică a lumenului este negativă, comparativ cu lichidul interstițial (deci, *conform gradientului electrochimic), 2) cotransport de* Na^+ *și* K^+.

Reabsorbția altor substanțe. Printre *substanțele absorbite activ* se numără și *acidul ascorbic, corpii cetonici* (acetoacetatul și beta-hidroxibutiratul), *acidul uric, creatina* și *sulfații.*

Transportul maxim al acestor substanțe variază între valori foarte mici și foarte ridicate. În unele cazuri, transportorii pot fi comuni pentru mai multe substanțe; unele substanțe se transportă în ambele direcții, iar alte mecanisme de transport prezintă numai unele trepte comune.

Transportul ionului de potasiu. Procesul activ de reabsorbție a potasiului are loc, cu precădere, la nivelul tubului contort proximal (fig. 346). Acest proces continuă și după trecerea de tubul contort proximal, deoarece în tubul distal ajunge o mică fracțiune de K^+ filtrat (fig. 346).

La nivelul tubului contort distal ionul de K^+ este, în general, secretat în urină în schimbul ionilor de Na^+ (v. fig. 345). Procesul de secreție continuă și la nivelul tubului colector, datorită gradientului electric ridicat cu negativitatea în lumenul tubular (—50 mV), realizat de absorbția Na^+; membrana tubului distal este foarte permeabilă pentru K^+, permițând ieșirea lui din celulă. Singura forță care se opune, este transportul activ de K^+ din lumenul tubular. Cantitatea de K^+ secretată de-a lungul porțiunii distale a nefronului depinde de echilibrul dintre aceste două procese. Dacă rezerva de Na^+ este reabsorbită înainte de capătul nefronului, forța generată prin transportul Na^+ scade și atunci K^+ este reabsorbit din urină în cantități foarte mari, chiar și la acest nivel.

Mecanismul reabsorbției ionilor HCO_3^-. Ionii de bicarbonați sunt reabsorbiți îndeosebi sub formă de CO_2, care se realizează astfel (fig. 347): bicarbonatul de sodiu filtrat se disociază la nivelul lumenului în HCO_3^- și Na^+. Na^+ se reabsoarbe prin mecanism activ, iar HCO_3^- se combină

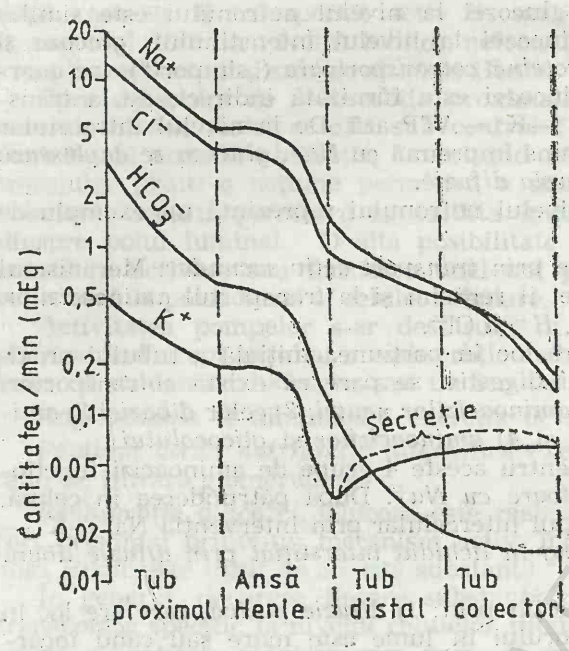


Fig. 346. Reabsorbția și secreția ionilor de-a lungul segmentelor nefronului.

cu ionii de H^+ secretați de epiteliul tubular. H_2CO_3 se disociază în Co_2 și H_2O. CO_2, fiind liposolubil, difuzează prin membrana tubulară în interiorul celulei unde, sub acțiunea *carboanhidrazei*, este transformat în H_2CO_3, iar HCO_3^- rezultat din disocierea acidului carbonic difuzează în lichidul peritubular, unde reface $NaHCO_3$. Reacția este limitată de disponibilitatea H^+. Când se filtrează o cantitate mai mare de bicarbonat, ca în alcaloză, excesul va fi eliminat în urină deoarece membranele tubulare sunt puțin permeabile pentru acești ioni.

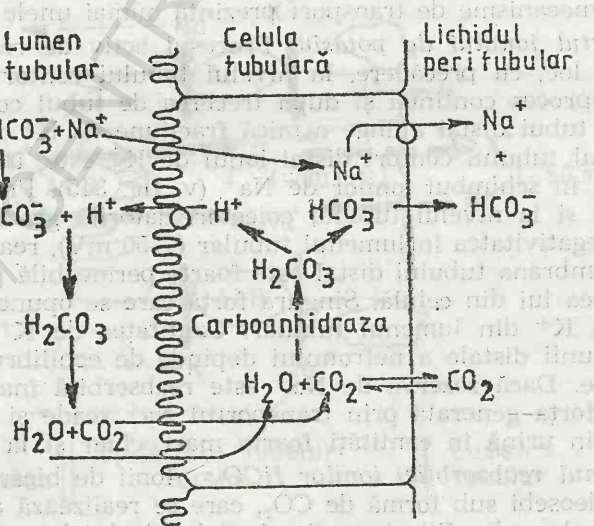


Fig. 347. Mecanismul reabsorbției ionilor de bicarbonat.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Transportul altor ioni. Deși mecanismul absorbției altor ioni, în afara celor indicați în figura 346 este mai puțin cunoscut, ionii de Ca, Mg și alți ioni pozitivi sunt reabsorbiți printr-un mecanism activ, iar alți ioni negativi, în afară de cei menționați, se absorb probabil pasiv, datorită gradientului electric. Ionii negativi de fosfați, sulfați și nitrați sunt reabsorbiți prin transport activ, îndeosebi la nivelul tubului contort proximal.

24.3.1.2. REABSORBȚIA APEI

Ca urmare a absorbției active și pasive a ionilor de-a lungul tubilor nefronului, concentrația sărurilor în lumenul tubului scade, iar în lichidul peritubular crește. Aceasta creează o diferență de concentrație care determină difuziunea apei din lumenul tubului în lichidul interstițial prin procesul de *osmoză*. În general, se consideră că apa, la diverse nivele ale organismului, se absoarbe printr-un mecanism pasiv de osmoză.

În diverse segmente ale nefronului apa se absoarbe în proporție diferită, în funcție de permeabilitatea membranei tubulare. În zone intens permeabile, cum este tubul proximal, concentrația lichidului interstițial depășește numai cu câțiva miliosmoli concentrația soluției din lumen.

Pe de altă parte, o porțiune din tubul distal este aproape complet impermeabilă pentru apă, fapt deosebit de important în mecanismul concentrării urinii (v. *Mecanismul concentrării urinii prin contracurent).*

In diverse segmente ale nefronului apa se absoarbe procentual astfel:

— la nivelul *tubului proximal,* a cărui structură a fost indicată în 344, se reabsoarbe 65% din filtratul glomerular;

— la nivelul *ansei Henle* segmentul subțire descendent este foarte permeabil pentru apă și moderat permeabil pentru uree, Na și majoritatea altor ioni, fiind adaptat pentru simpla difuzie a substanțelor prin pereții săi. Segmentul subțire ascendent al ansei Henle este mai puțin permeabil pentru uree; segmentul gros ascendent al ansei Henle este aproape impermeabil pentru apă și uree. În total, *la nivelul ansei Henle,* se absoarbe 15% din apă;

— în *tubul contrar distal* pătrund circa 20% din filtratul glomerular. Tubul prezintă două părți: prima porțiune, care continuă segmentul gros al ansei Henle, se numește segmentul de diluție, care prezintă caracteristicile segmentului gros al ansei Henle, în sensul că este impermeabil pentru apă și uree, dar poate absorbi alți ioni (fig. 348).

Segmentul de diluție se continuă cu *ultima parte a tubului contort distal,* care este *permeabil pentru apă numai în prezența ADH-ului.* La acest nivel se absoarbe 10% *din ape glomerulară.*

Epiteliul *tubului colector* prezintă două caracteristici importante, privind funcția renală: *1) permeabilitatea pentru apă* a tubului colector este *controlată* în special de nivelul hormonului ADH. De asemenea, permeabilitatea pentru uree este destul de redusă și poate fi intensificată de prezența ADH-ului, permițând difuzia ureei în lichidul interstițial; *2)* la acest nivel se secretă ionii de hidrogen, împotriva gradientului de concentrație. După cum se arăta în capitolul privind rolul rinichiului în reglarea *p*H-ului mediului intern, tubul colector, prin secreția ionilor de

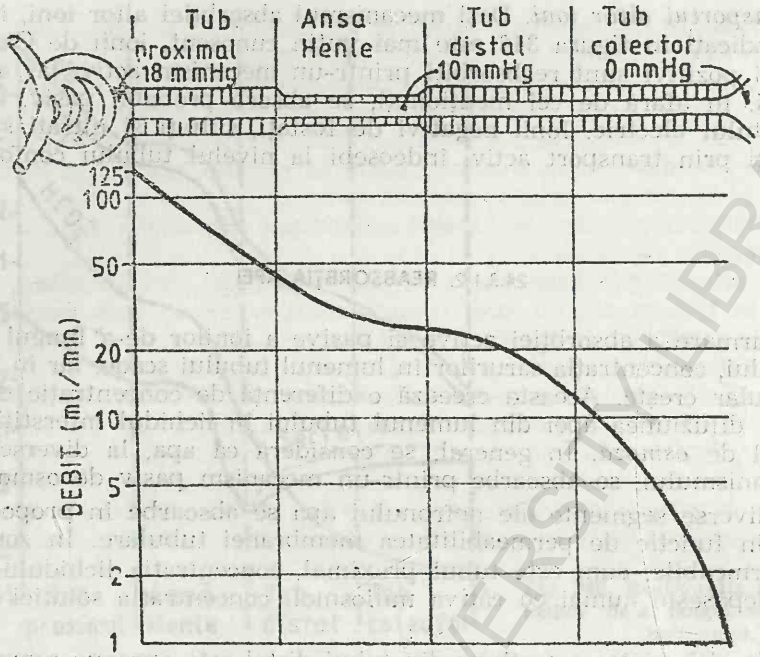


Fig. 348. Debitul lichidului tubular în diverse segmente ale nefronului. Debitul este indicat pe scară semilogaritmică. Se remarcă diferența enormă între segmentele proximale și distale ale nefronului.

hidrogen, are un rol deosebit de important în reglarea *p*H-ului lichidelor coorporale.

La nivelul tubului colector se absorb circa 9,3% din lichidul glomerular; volumul neresorbit, care trece în urină, este de circa 0,7%. Aceste valori pot suferi variații destul de mari, îndeosebi când rinichiul formează o urină foarte concentrată sau foarte diluată.

Apa reabsorbită până la nivelul tubului distal, formează ceea ce se numește *apa obligatorie*. Volumul ei este relativ constant, indiferent dacă diureza este de 1 sau 23 litri/zi; *apa facultativă*, resorbită la nivelul tubului distal și colector, este supusă controlului exercitat cu precădere de ADH.

Transportul proteinelor. Circa 30 g de proteine se filtrează prin membrana glomerulară pe zi. Deoarece macromoleculele proteice au dimensiuni mult prea mari pentru a putea fi transportate prin mecanisme obișnuite, trecerea lor prin membrana celulei tubului proximal se realizează prin fenomenul de *pinocitoză*. După ce proteina a fost introdusă în citoplasma celulară, ea este hidrolizată de enzime specifice în aminoacizi care sunt trecuți în lichidul interstițial prin difuzie facilitată.

24.3.1.3. REABSORBȚIA PRODUȘILOR FINALI DE METABOLISM

Ureea se reabsoarbe în proporție de circa 50%. Permeabilitatea membranelor celulare pentru uree este suficient de ridicată. Din această cauză, în situația în care se produce o concentrare a ei la nivelul lichidului tu-

bular, ea are tendința de a difuza în spațiul interstițial. Totuși, în urina finală, ureea este mult mai concentrată decât în plasmă. Acest fenomen se datorează permeabilității diferite a segmentelor nefronului și mecanismului de menținere a unei concentrații ridicate de uree în zona medulară internă a rinichiului (v. *Mecanismul de concentrare a urinei).*

Creatina nu se reabsoarbe ci, din contră, o cantitate redusă este secretată în lumenul tubului la nivel proximal, încât cantitatea de creatină excretată crește cu circa 20%.

Ionii urați se resorb în proporție de circa 86%. Alți produși finali de metabolism, cum ar fi sulfații, fosfații și nitrații, sunt transportați într-un mod asemănător cu ionii uriași. Toți acești produși se absorb într-o cantitate mai redusă comparativ cu apa, ceea ce determină o concentrare treptată a lor spre segmentele terminale ale nefronului.

Concentrația substanțelor în diverse segmente ale nefronului depinde de cantitatea de substanță reabsorbită, comparativ cu resorbția apei (fig. 349). În această figură sunt grupate substanțele în 3 categorii:

1) substanțe cu valoare nutritivă: glucoza, proteinele, aminoacizii, care sunt rapid resorbite, încât concentrația lor, începând cu ansa Henle și până la urina finală, este aproape zero.

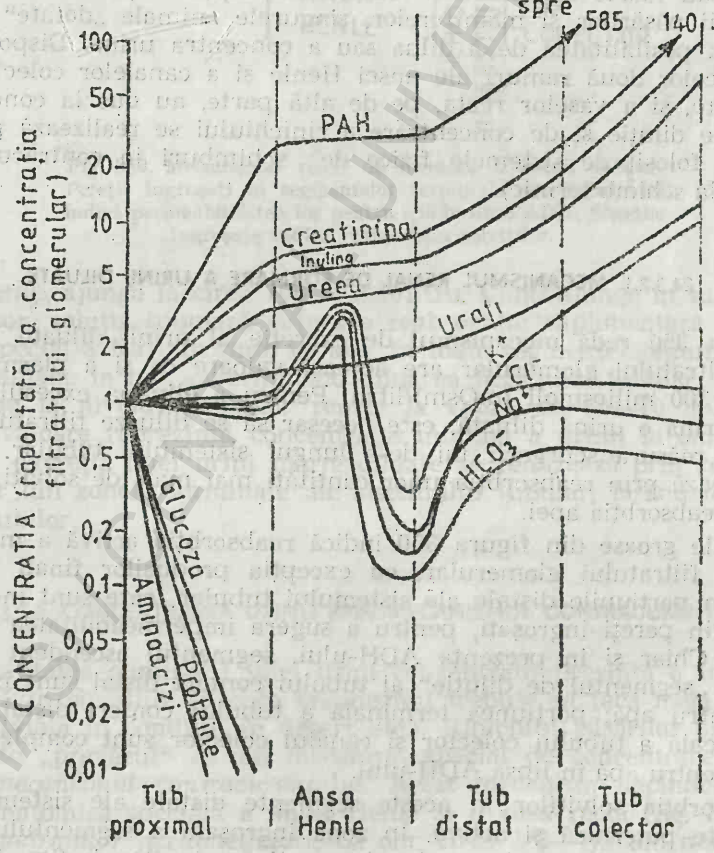


Fig. 349. Modificarea concentrației diverselor substanțe în diverse segmente tubulare.

2) Concentrarea produșilor finali de metabolism, a insulinei și a acidului para-aminohipuric (PAH), crește progresiv de-a lungul sistemului tubular, deoarece resorbția lor este mai mică sau lipsește, comparativ cu a apei. Ionul de potasiu intră tot în această categorie, datorită secreției la nivelul tubului distal și colector.

3) A treia categorie o formează substanțele care se elimină în urină în concentrație apropiată de aceea a filtratului glomerular și a lichidului interstițial. Aici intră ionii de Na, Cl, bicarbonați. Valorile prezentate sunt valori medii, care pot suferi variații în diverse condiții fiziologice.

24.3.2. MECANISMUL DE CONCENTRARE ȘI DE DILUARE A URINEI. MECANISMUL CONTRACURENTULUI

Denumirea mecanismului vine de la faptul că direcția de scurgere a lichidului tubular în părțile succesive ale nefronului (ansa Henle) și tubul colector, precum și în vasa recta se face în contracurent (în sens invers). După cum vom vedea în cele ce urmează, mecanismul contracurentului permite rinichiului să elimine, în anumite condiții, o urină foarte diluată, sau foarte concentrată. Această concepție a pornit de la faptul că rinichii păsărilor și mamiferelor, singurele animale „dotate" cu ansa Henle, au posibilitatea de a dilua sau a concentra urina. Dispoziția paralelă a celor două ramuri ale ansei Henle și a canalelor colectoare, pe de o parte, și a vaselor recta, pe de altă parte, au dus la concluzia că funcția de diluție și de concentrare a rinichiului se realizează prin mecanismul folosit de sistemele fizice de schimburi în contracurent (de exemplu la schimb termic).

24.3.2.1. MECANISMUL RENAL DE FORMARE A URINII DILUATE

Figura 350 redă mecanismul de excreție al urinii diluate. Osmolalitatea filtratului glomerular are aceeași valoare ca și a plasmei, fiind de circa 300 miliosmoli (mOsm)/litru. Pentru a elimina excesul de apă, deci a forma o urină diluată, este necesar să se dilueze filtratul glomerular pe măsura scurgerii lui de-a lungul sistemului tubular. Aceasta se realizează prin reabsorbția unor cantități mai mari de solviți, comparativ cu reabsorbția apei.

Săgețile groase din figura 350 indică reabsorbția activă a majorității solviților filtratului glomerular, cu excepția produșilor finali de catabolism, în porțiunile distale ale sistemului tubular, care sunt indicate în figură prin pereți îngroșați, pentru a sugera impermeabilitatea lor pentru apă. Chiar și în prezența ADH-ului, segmentul ascendent al ansei Henle și „segmentul de diluție" al tubului contort distal sunt impermeabile pentru apă; porțiunea terminală a tubului contort distal, porțiunea corticală a tubului colector și canalul colector sunt complet impermeabili pentru apă în lipsa ADH-ului.

Reabsorbția solviților în aceste segmente distale ale sistemului tubular, este puternică și activă. În zona îngroșată a segmentului ascendent al ansei Henle, are loc reabsorbția activă a ionilor de Cl^-, Na^+, K^+, încât concentrația lichidului tubular, care părăsește capătul superior al

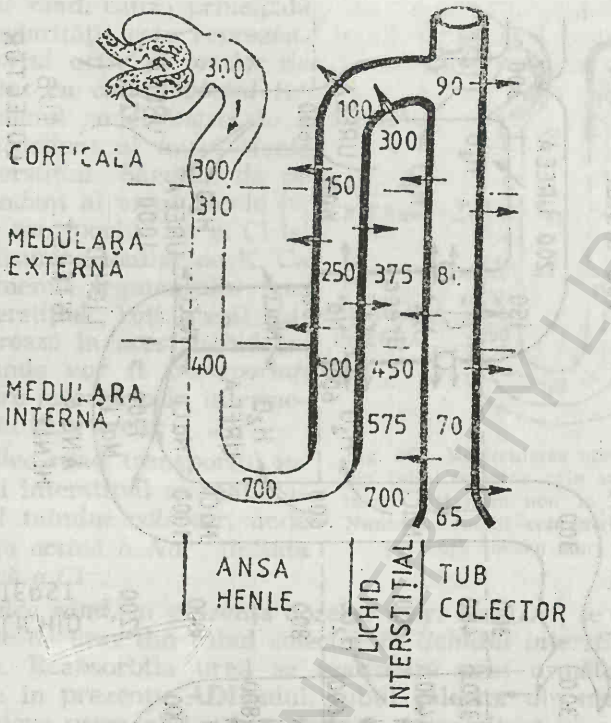


Fig. 350. Mecanismul renal de formare a urinii diluate. Pereții îngroșați ai segmentelor terminale ale nefronului indică permeabilitatea lor pentru apă în lipsa ADH. Săgețile îngroșate indică reabsorbția solviților.

ansei Henle, ajunge la circa 100 mOsm/litru. Când ajunge în tubul distal și colector, soluția tubulară suferă o reabsorbție suplimentară a solviților, în special a Na^+, în timp ce apa, în toate segmentele enumerate anterior, rămâne în tub, determinând diluarea lichidului tubular, care poate ajunge la nivelul papilelor renale la valori de 65—70 mOsm/litru; această valoare reprezintă concentrația minimă a urinii la om.

Deci, excreția unei urini foarte diluate se realizează prin reabsorbția solviților din zonele terminale ale sistemului tubular, lăsând apa în lumenul tubilor.

24.3.2.2. CONCENTRAREA URINEI PRIN MECANISMUL CONTRACURENTULUI

Posibilitatea eliminării unei urini concentrate prezintă o importanță deosebită în situațiile în care organismul trebuie să facă mari economii de apă (viața în condiții de deșert etc.). Rinichiul păsărilor și mamiferelor este „prevăzut" cu un mecanism special de concentrare a urinii, numit *mecanismul contracurentului.* Acest mecanism depinde de alcătuirea anatomică specială a ansei Henle și a vasa recta (fig. 351) de la nivelul *nefronilor juxtamedulari.* La om, circa 1/3—1/5 din nefroni sunt juxtamedulari; ansele lor pătrund adânc în zona medulară renală până în apropierea papilei renale, după care se reîntorc în zona corticală.

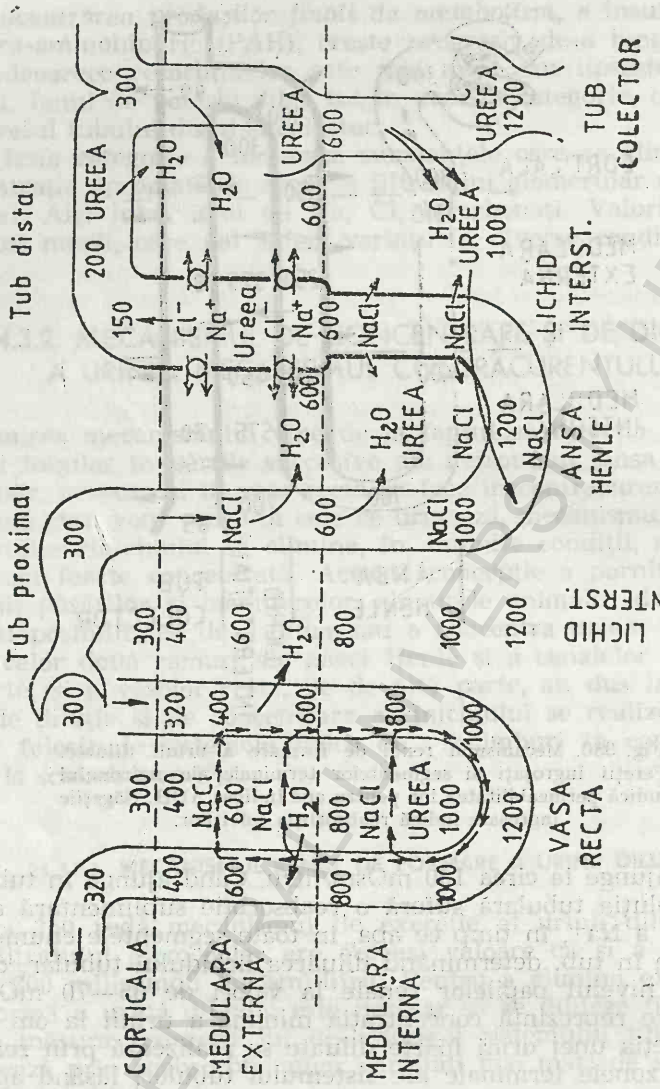


Fig. 351. Mecanismul de concentrare a urinii prin contracurent. Valorile numerice sunt în miliosmoli/litru.

Vasa recta, care provin din arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari, prezintă aceeași dispoziție anatomică (v. fig. 351).

Mecanismul realizării hiperosmolității lichidului interstițial medular. În vederea formării unei urini concentrate este necesar, în primul rând, de a crea o *hiperosmolalitate* a lichidului interstițial. În cele ce urmează, redăm modul de realizare a hiperosmolalității lichidului interstițial.

Osmolalitatea normală a lichidelor, din orice parte a corpului, este de circa 300 mOsm/litru. Totuși, după cum indică cifrele din figura 351, osmolalitatea lichidului interstițial din zona medulară a rinichiului este mult mai mare și crește progresiv cu cât ne apropiem de vârful piramidei renale, ajungând de la 300 mOsm/l în zona corticală, la 1200—1400 mOsm/l în vârful pelvic al medularei. Această concentrare se realizează prin intervenția a 4 mecanisme:

— *în primul rând*, cauza principală a creșterii osmolarității este reprezentată de *transportul activ al ionilor de* Na^+, *concomitent cu cotransportul* K^+ și Cl^- din lumenul zonei îngroșate a segmentului ascendent al ansei Henle în lichidul interstițial. Săgețile de pe segmentul ascendent al ansei Henle (v. fig. 351) indică transportul Na și Cl (și în mai mică măsură a ionilor de K, Ca și Mg) din lumenul segmentului gros în lichidul interstițial. Toți acești solviți se concentrează în acest lichid interstițial, de unde vor fi *transportați în zona medulară internă* prin intermediul sângelui din vasa recta;

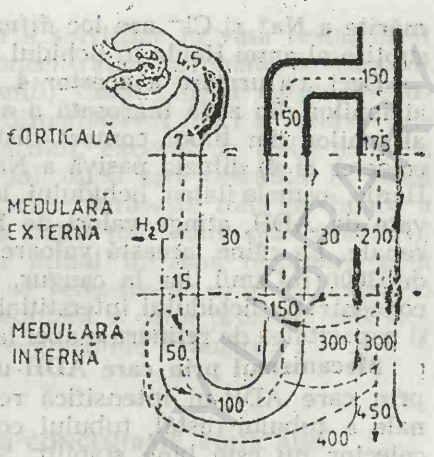


Fig. 352. Recircularea ureei reabsorbite din tubul colector, prin ansa Henle și tubul distal, din nou în tub colector. Numerele indică concentrația ureei, în prezența dozelor mari de ADH.

— *în al doilea rând* transportul ionilor în lichidul interstițial se realizează și *la nivelul tubului colector*, unde are loc *resorbția activă a* Na^+, urmată de *difuzia pasivă a* Cl^-;

— *în al treilea rând*, în prezența dozelor mari de *ADH, se reabsoarbe* o mare cantitate de *uree* din tubul colector *în lichidul interstițial al medularei interne*. Reabsorbția ureii se realizează prin următorul mecanism (fig. 352): în prezența ADH-ului, tubul colector din medulara internă devine intens permeabil pentru apă și, concomitent, se accentuează ușor permeabilitatea și pentru uree. Permeabilitatea mărită pentru apă declanșează reabsorbția rapidă a apei din tubul colector, prin care se ajunge la concentrarea ureei din tubul colector. Ca urmare a creșterii concentrației ureii din tubul colector se va difuza prin pereții tubului colector, până când concentrația ei din lichidul interstițial va deveni egală cu concentrația din lumenul tubului. Contribuția ureii la creșterea osmolarității medularei interne opoate fi de 400—500 mOsm/litru în prezența unei stimulări puternice a ADH-ului. Recircularea ureii indicată în figura 352, reprezintă un mijloc de concentrare a ureii în zona interstițială a medularei renale. Deoarece ureea reprezintă produsul final de catabolism proteic, aflat în cea mai mare cantitate, care urmează a fi excretat prin rinichi, acest mecanism de concentrare a ureii, prin recirculare, înainte de a fi eliminată, este esențial pentru economisirea apei de către organismele care trăiesc într-un regim redus de apă;

— *în al patrulea rând*, la creșterea osmolalității lichidului interstițial, contribuie transportul Na^+ și Cl^- în lichidul interstițial din porțiunea ascendentă a segmentului subțire al ansei Henle. Acest transport nu se datorează unui mecanism activ, deoarece structura acestui segment este foarte subțire și cu foarte puține mitocondrii, care nu ar putea furniza energia necesară unui transport activ. Cauza transportului Na^+ și Cl^- din segmentul subțire în lichidul interstițial ar fi următoarea: când concentrația lichidului interstițial din medulara internă crește, din cauza reabsorbției ureei, *se declanșează osmoza apei* din segmentul *descendent* subțire al ansei Henle. Ca urmare, concentrația Na^+ din segmentul subțire al ansei aproape că se dublează. Din cauza concentrației

mărite a Na^+ și Cl^- are loc *difuzia pasivă* a lor din segmentul *ascendent* subțire al ansei Henle în lichidul interstițial.

Deci, ca urmare a acestor 4 mecanisme diferite: *1)* transportul activ al ionilor din zona îngroșată a ansei Henle; *2)* transportul activ și pasiv al ionilor din tubul contort distal; *3)* difuzia pasivă a ureii din tubul colector și *4)* difuzia pasivă a Na^+ și Cl^- din segmentul subțire al ansei Henle, osmolaritatea lichidului interstițial, în prezența unei doze adecvate de ADH, atinge valori de 1200—1400 mOsm/litru la vârful papilei renale. La câine, această valoare este de circa 2500 mOsm/l; la șobolan, de 3000 mOsm/l, iar la cangur, de 5000 mOsm/l. Se înțelege că, cu cât concentrația lichidului interstițial va fi mai mare, cu atât va fi mai mare și capacitatea de reținere a apei la nivelul rinichiului.

Mecanismul prin care ADH-ul intensifică resorbția apei. Mecanismul prin care ADH-ul intensifică resorbția apei la nivelul porțiunii terminale a tubului distal, tubului colector din zona corticală și a canalului colector nu este bine stabilit. Se pare că AMP_c, apărut sub acțiunea ADH-ului la nivelul membranei bazolaterale a celulelor tubulare, migrează spre marginea luminală a membranei, unde intensifică permeabilitatea pentru apă, probabil, prin mărirea numărului microtuburilor, prin care difuzează apa. Prostaglandinele, produse de rinichi, se opun formării de urină concentrată, prin diminuarea concentrației AMP_c. Deoarece *ADH-ul stimulează sinteza prostaglandinelor,* care se opun acțiunii ADH-ului, avem de a face cu un *mecanism feedback de autoreglare* a gradului de concentrare a urinii.

24.3.2.3. MECANISMUL CONTRACURENTULUI ÎN VASA RECTA

S-au discutat mecanismele prin care se realizează concentrarea solviților în lichidul interstițial medular. Totuși, fără un sistem vascular adecvat, circulația sangvină prin zona medulară ar putea îndepărta rapid excesul de solviți, ceea ce ar împiedica concentrarea lor în zona medulară. Din fericire, circulația din zona medulară renală prezintă două caracteristici deosebit de importante, care mențin concentrația mare a solviților în lichidul interstițial medular.

În primul rând, debitul circulator, prin zona medulară, este foarte redus. Numai circa 1—2% din debitul renal circulă prin zona medulară. Acest debit redus va evita îndepărtarea unor mari cantități de solviți din zona medulară.

— *În al doilea rând,* vasa recta funcționează ca un mecanism de *schimb în contracurent* care, de asemenea, va avea aceeași repercusiune asupra eliminării solviților.

Un mecanism de schimb în contracurent este un mecanism în care lichidul curge într-un tub în formă de „U"; cele două brațe ale tubului fiind apropiate, permit schimbul lichidului și solviților. Mecanismul necesită ca cele două brațe să fie foarte permeabile, ceea ce se regăsește în sistemul vasa recta. Când lichidul și solviții se pot schimba rapid între cele două brațe paralele de scurgere, se pot conserva solviții în concentrații mari la vârful ansei, fără pierderi prea mari.

După cum se observă, în partea stângă a figurii 351, concomitent cu scurgerea sângelui aferent prin ramul descendent al vasa recta, NaCl și ureea difuzează din lichidul interstițial în sânge, iar apa părăsește va-

sul, determinând o concentrare treptată a solviților în vasa resta, încât la vârful vasului se obțin valori ale concentrației apropiate de concentrația din lichidul interstițial (1200 mOsm/l). Când sângele curge în contracurent (în direcție inversă), datorită difuzibilității mari a tuturor solviților din sânge prin membrana capilarului, excesul de NaCl și uree, poate difuza din vas în lichidul interstițial, după care pătrunde în vasul descendent. Ca urmare, sângele eferent care părăsește zona medulară a rinichiului are o osmolalitate numai cu puțin mai mare (320 mOsm/l), comparativ cu sângele care a pătruns inițial în zona medulară prin **vasa recta (300 mOsm/l)**. Prin aceasta se reușește de a se îndepărta o cantitate minimă a solviților din zona medulară, a căror prezență este necesară în vederea recuperării apei din segmentele tubulare.

24.3.2.4. MECANISMUL EXCREȚIEI URINII CONCENTRATE. ROLUL ADH

După ce s-a arătat modul cum se realizează hiperosmolalitatea în interstițiul medular, este simplu de a explica modul de formare al urinei concentrate.

În prezența unor doze mari de ADH, epiteliul tubului colector cortical, al canalului colector și, de asemenea, la unele specii de animale epiteliul porțiunii terminale a tubului distal, devine intens permeabil pentru apă (v. fig. 351). Pe măsură ce lichidul tubular se scurge prin canalul colector, apa este atrasă prin osmoză în lichidul interstițial foarte concentrat. Prin acest mecanism lichidul din tubul colector se concentrează treptat, ajungând la nivelul papilei renale la circa 1200 mOsm/l, concentrație care este aproape egală cu concentrația substanțelor osmotic active din interstițiul medular din apropierea papilei.

24.4. MICȚIUNEA

Este procesul prin care are loc golirea vezicii urinare după umplerea ei prealabilă.

Transportul urinii prin uretere. Presiunea determinată de acumularea urinii în calice și bazinet inițiază o undă peristaltică, care se transmite de-a lungul ureterelor, împingând urina în vezica urinară. Undele peristaltice apar la un interval de 10 secunde până la 2—3 minute. Fibrele parasimpatice accelerează, iar cele simpatice diminuează frecvența undelor peristaltice. Ureterele prezintă și o inervație intrinsecă, reprezentată prin celule și fibre nervoase.

La capătul inferior ureterele pătrund în vezică oblic, merg câțiva centimetri pe sub epiteliul vezicii urinare, încât presiunea din vezică comprimă uretelele și evită refluxul vezico-ureteral în perioada creșterii presiunii din vezică. Obstrucția ureterelor determină una din cele mai intense senzații dureroase. Semanele dureroase provocate de distensia ureterelor blocate determină, pe cale simpatică, vasoconstricția arteriolei aferente, urmată de diminuarea diurezei. Acest reflex este denumit *reflexul ureterorenal*. care are rolul de a evita scurgerea excesivă a lichidului în pelvisul rinichiului cu ureterul blocat.

Tonusul vezicii urinare în timpul umplerii cu urină. Dacă se înregistrează *cistometrograma,* adică variația presiunii intravezicale în funcție de conținutul și puterea de contracție a mușchiului de trusor, se constată că presiunea intravezicală crește de la zero, în lipsa conținutului vezical, la 5—10 cm coloană de H_2O când volumul urinii ajunge la circa 30—50 ml. Umplerea, în continuare, a vezicii urinare până la 200—300 ml nu determină creșteri semnificative ale presiunii intravezicale. Dincolo de 400—500 ml urină are loc o creștere rapidă a presiunii (fig. 353).

În perioada umplerii vezicii, peste modificările tonice ale presiunii se suprapun *undele de micțiune*, care reprezintă creșteri periodice ale presiunii intravezicale, determinate de reflexul de micțiune. Ele durează câteva secunde până la peste un minut. Contracțiile tonice prin care presiunea se menține relativ constantă se datorează plasticității mușchilor netezi ai detrusorului.

Când presiunea intravezicală ajunge la 18—20 cm coloană de H_2O, apare senzația de micțiune. Când presiunea intravezicală ajunge la valori de 100 cm H_2O apare senzația imperioasă de micțiune, însoțită de durere.

Reflexul micțiunii. Terminațiile receptoare senzitive, prezente în toate straturile peretelui vezical, sunt de mai multe tipuri. Majoritatea receptorilor din vezică sunt *receptori de distensie.*

Căile aferente sunt reprezentate atât de nervii vegetativi simpatici (nervii hipogastrici) și parasimpatici (nervii pelvici), cât și de nervii somatici (nervii rușinoși). Toți acești nervi conțin atât fibre aferente, cât și eferente, care conduc impulsuri efectoare spre musculatura vezico-cervicală. S-au descris două circuite vegetative elementare, care asigură funcțiile reflexe ale vezicii: circuitul parasimpatic și circuitul simpatic.

Circuitul reflex parasimpatic transmite aferent semnale nervoase *prin nervii pelvici.* Neuronii preganglionari parasimpatici pentru detrusor și uretră se află, în special, în coloana intermediolaterală a măduvei segmentelor S_2-S_4. Calea eferentă, după ce intră în constituția *nervilor pelvici* și *vezicali,* ajunge în pereții vezicii unde fac

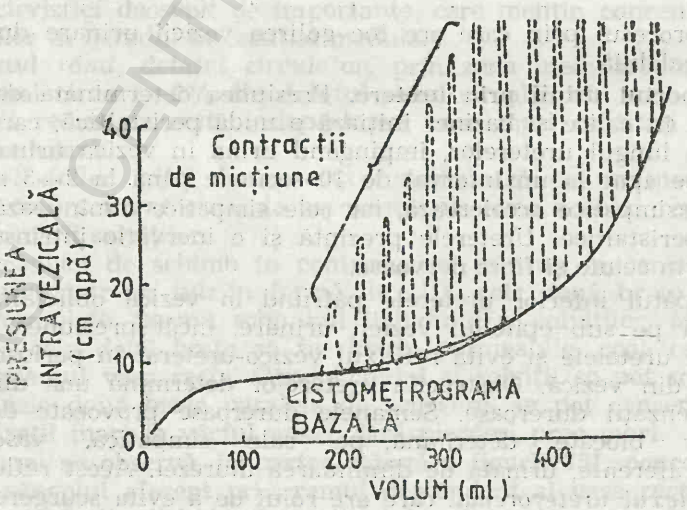


Fig. 353. Cistometrograma.

sinapsă cu neuronii postganglionari, ai căror axoni se distribuie mușchiului detrusor și sfincterului vezical intern neted.

Arcul reflex parasimpatic are o importanță deosebită în actul micțiunii, determinând contracția reflexă a detrusorului și relaxarea simultană a sfincterului uretral intern. Pe acest circuit nervos are loc micțiunea reflexă la copiii până la 2—3 ani și la bolnavi cu secțiuni medulare deasupra centrului sacral al micțiunii (fig. 354). Reflexul este întărit de semnalele senzitive ce iau naștere în tractusul urinar însuși, în timpul scurgerii urinii.

Circuitul reflex simpatic, transmite, de asemenea, semnale declanșate de umplerea vezicii. Fibrele preganglionare, care pleacă în special din coarnele laterale L_2, fac sinapsă în ganglionul mezenteric inferior și în plexul vezical. Mult timp s-a considerat că acest circuit simpatic ar determina relaxarea detrusorului și contracția sfincterului intern, având rol în umplerea vezicii urinare. Cercetări mai recente au precizat, însă, că aceste fibre nu influențează semnificativ mobilitatea corpului și a colului vezical, dar pot determina contracția mușchilor care închid orificiul colului vezical în timpul ejaculării, *împiedicând pătrunderea spermei în vezică*. De asemenea, au un important *rol vasomotor*.

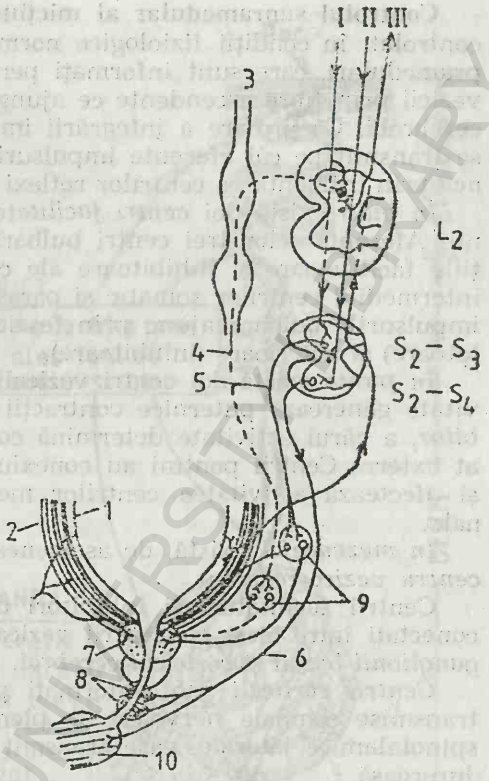


Fig. 354. Inervația vezicii urinare: *1* — mucoasă; *2* — m. detrusor; *3* — lanț simpatic; *4* — nervul hipogastric; *5* — n. pelvic (micțiune); *6* — n. rușinos; *7* — sfincter intern; *8* — sfincter extern; *9* — plex. vezical; *10* — m. bulbocavernos (+ = contracție; — = relaxare); *I* — căile vegetative descendente; *II* — căile somatomotorii descendente, care inervează motoneuronii sfincterului extern; *III* — căi ascendente.

Controlul voluntar al micțiunii. Acesta include participarea unui circuit cerebro-spinal constituit din fibre care transmit informații de la nivelul receptorilor vezicali și al uretrei. Aceste fibre, care semnalizează distensia vezicală și senzația necesității de a urina, fac sinapsă, în final, cu somatoneuronii din coarnele anterioare ale segmentelor S_2-S_4 destinați sfincterului vezical extern striat. Unele fibre aferente intră în constituția *fasciculului Goll*, prin care sunt transmise semnale nervoase spre centrii superiori implicați în controlul micțiunii sau în apariția senzației necesității de a urina, iar altele fac sinapsă cu deutoneuronii medulari, care dau naștere *fasciculelor spinotalamice laterale* prin care se transmit, ascendent, semnale termice și dureroase. Fibrele eferente motorii intră în constituția *nervilor rușinoși interni* și se distribuie sfincterului extern striat, determinând contracția acestuia.

Controlul supramedular al micțiunii. Micțiunea este un *reflex spinal* controlat, în condiții fiziologice normale, de numeroși centri nervoși supramedulari, care sunt informați permanent asupra stării de distensie a vezicii prin fibre ascendente ce ajung la diverse niveluri, până la scoarța cerebrală. Ca urmare a integrării impulsurilor aferente în diverși centri se transmit pe căi eferente impulsuri, care facilitează sau inhibă micțiunea prin influențarea centrilor reflexi sacrați.

În bulb există doi *centri facilitatori* și un *centru inhibitor* al micțiunii. Aferența celor trei centri bulbari sosește prin fasciculul Goll. Reacțiile facilitatoare și inhibitoare ale centrilor bulbari sunt efectuate prin intermediul centrilor somatic și parasimpatic din măduva sacrală, la care impulsurile bulbare ajung prin fasciculele reticulospinale laterale (facilitatoare) și anterioare (inhibitoare).

În punte există doi centri vezicali: *un centru facilitator,* a cărui activitate generează puternice contracții ale detrusorului și *un centru inhibitor,* a cărui activitate determină contracția violentă a sfinctorului striat extern. Centrii pontini au conexiuni cu centrii corespunzători bulbari și afectează activitatea centrilor medulari, prin fasciculele reticulospinale.

În mezencefal există, de asemenea, un *centru vezico-constrictor* și un *centru vezico-relaxant.*

Centrii facilitatori și inhibitori din bulb, punte și mezencefal sunt conectați între ei și cu centrii vezicali care se găsesc și în *hipotalamus, ganglionii bazali* și *cortexul cerebral.*

Centrii corticali sunt informați prin fasciculul Goll, prin care sunt transmise semnale nervoase de plenitudine vezicală și prin fasciculele spinotalamice laterale, care transmit semnale de micțiune imperioasă și dureroasă.

Funcția centrilor corticali depinde de starea vezicii: în stadiul de umplere, ei determină contracția sfincterului extern și inhibă detrusorul, iar pentru declanșarea micțiunii acționează invers. Legătura dintre dintre centrii corticali și cei medulari ai micțiunii, se realizează prin căile piramidale și extrapiramidale. Prin intermediul acestor căi, micțiunea poate fi declanșată voluntar, creșterea presiunii intravezicale realizându-se prin contracția mușchilor abdominali.

24.5. ROLUL EXCRETOR AL PIELII

Funcția excretorie a pielii este rezultatul activității celor circa 2,5 milioane de glande sudoripare care secretă sudoarea.

Din punct de vedere funcțional, glandele sudoripare se împart în *glande ecrine* și *glande apocrine.* Glandele sudoripare propriu-zise sunt doar acelea cu structură ecrină. Ele sunt formate dintr-o *parte secretoare (glomerul),* la nivelul căreia se formează secreția primară (precursoare) și care se continuă cu *canalul glandei* unde au loc intense *procese de reabsorbție.* Canalul se deschide la suprafața epidermei printr-un *por* acoperit, în stare de repaus secretor, cu un epercul de cheratină (fig. 355).

Glandele ecrine. Nu sunt repartizate uniform la suprafața corpului. Mai numeroase la bărbat, glandele ecrine au repartizarea cea mai densă pe palme și tălpi. Glandele sudoripare de la nivelul trunchiului și mem-

brelor sunt mai sensibile la *variații termice*, iar glandele de la nivelul palmelor și plantei răspund atât la *stimuli termici*, cât și *psihici*.

Glandele apocrine. Sunt asemănătoare, din punct de vedere structural, cu precedentele, având glomerulul, însă, mai voluminos. Numărul lor este mult mai redus și sunt repartizate la nivelul regiunilor axilare, perineogenitală și perimamelonară. Își varsă secreția la nivelul foliculului pilo-sebaceu.

Nu toate glandele sudoripare funcționează în același timp. Perioada de activitate este întreruptă de câteva minute de repaus. Creșterea temperaturii mediului extern și efortul fizic, prelungesc perioada de activitate a glandelor. În aceste condiții, cantitatea de sudoare și concentrația de NaCl crește, deoarece conductul nu va reuși să reabsoarbă cantitatea normală de solvit secretată de epiteliul glomerulului.

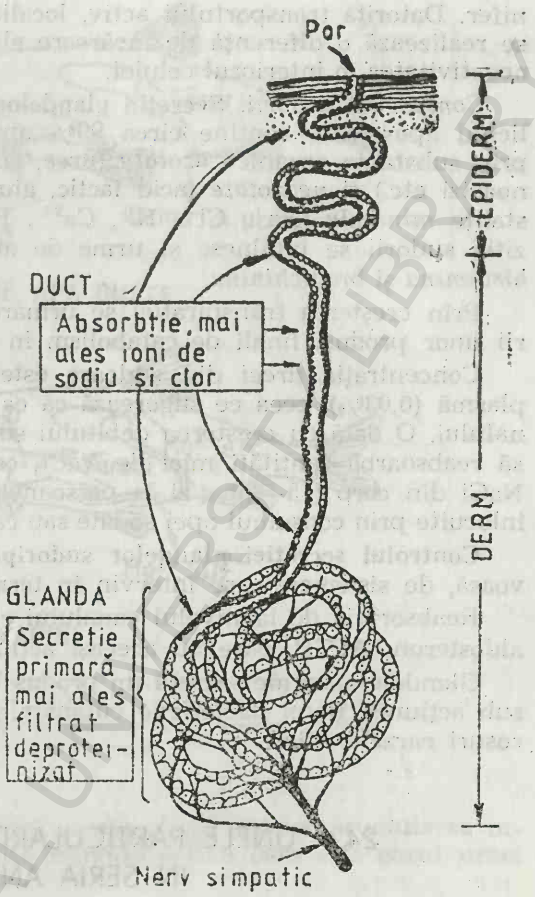


Fig. 355. Glanda sudoripară.

Inervația glandelor. Inervația glandelor ecrine este reprezentată de *simpaticul colinergic*. Este posibil ca glandele din zona palmei și a plantei să prezinte, alături de *inervația colinergică*, și *inervație adrenergică*, deoarece diferitele stări emoționale, care activează simpaticul adrenergic, intensifică sudorația în aceste zone. De asemenea, aceste glande pot fi stimulate și de *adrenalina* și *noradrenalina* circulantă (Guyton).

Glandele apocrine au *inervația adrenergică*.

Sudoarea primară. Reprezintă un proces de *secreție activă* (ca la oricare altă glandă exocrină) a celulelor epiteliale ce delimitează pereții glomerulului (v. fig. 355). Simpaticul colinergic declanșează secreția sudorală. După secționarea nervilor, nu se produce secreție sudorală în zona denervată. Ea apare o dată cu regenerarea fibrelor nervoase, fiind un indiciu al acesteia. *Compoziția sudorii primare* este foarte *apropiată de compoziția plasmei deproteinizate*.

De a lungul canalului sudoripar se produc *procese de reabsorbție*, prin mecanisme active și pasive. Substanțele resorbite sunt transportate spre rețeaua sangvină peritubulară. S-au descris, la acest nivel, fenomene de electroosmoză, similare celor observate în celulele tubului uri-

nifer. Datorită transportului activ, localizat în regiunea bazală a celulei, se realizează o diferență de încărcare electrică între lumen și celulă, cu negativitatea în interiorul celulei.

Compoziția sudorii. Secreția glandelor ecrine este reprezentată de un lichid apos, care conține circa 99% apă și 1% substanțe reprezentate prin substanțe organice *azotate* (uree, acid uric, creatină, amoniac, aminoacizi etc.) și *neazotate* (acid lactic, glucoză, vit. C, B_2, B_6 etc.) și substanțe *minerale* (Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{2+}, PO_4^{2-}, SO_4^{3-}). Tot în compoziția sudorii se întâlnesc și urme de amine biologic active, cum ar fi *histamina* și *bradichinina.*

Prin creșterea transpirației se urmărea, altădată, asigurarea eliminării unor produși finali de catabolism în insuficiența renală.

Concentrația *ureei* din sudoare este aproximativ egală cu cea din plasmă (0,03%), ceea ce sugerează că ea nu se reabsoarbe la nivelul canalului. O dată cu creșterea debitului sudorii, canalul sudoripar va reuși să reabsoarbă cantități mici de *NaCl*, ceea ce duce la pierderi mari de NaCl din corp (15—30 g/zi la persoanele „neaclimatizate"), care trebuie înlocuite prin consumul apei sodate sau carbogazoase.

Controlul secreției glandelor sudoripare. Este asigurat, pe cale nervoasă, de sistemele care intervin în termoreglare (v. *Termoreglarea).*

Reabsorbția de la nivelul canalului excretor este controlată de ADH, aldosteron, ACTH, care au aceeași acțiune ca și la nivelul nefronului.

Glandele apocrine secretă un produs bogat în substanțe organice, care sub acțiunea florei bacteriene cutanate, vor fi descompuse degajând mirosuri caracteristice.

24.6. UNELE PARTICULARITĂȚI ALE EXCREȚIEI ÎN SERIA ANIMALĂ

24.6.1. OSMOREGLATORI ȘI OSMOCONFORMERI

Animalele care-și mențin osmolalitatea mediului lor intern diferită de aceea a mediului apos în care trăiesc se numesc *animale osmoreglatoare;* un animal care nu-și reglează osmolalitatea mediului, ci se conformează cu osmolalitatea mediului în care trăiește intră în grupa *animalelor osmoconformerilor.*

Majoritatea vertebratelor, cu excepția *Myxine*, sunt strict osmoreglatori, menținându-și compoziția mediului intern în limita unor oscilații foarte reduse.

Deși există diferențe în privința osmolalității mediului intern în cadrul diferitelor specii de vertebrate, se poate afirma că *sângele tuturor vertebratelor este hipoosmotic*, comparativ cu apa mării, și *hiperosmotic, față de apa dulce.*

Multe nevertebrate terestre își mențin, într-un mare grad, osmolalitatea mediului lor intern. Unele nevertebrate acvatice sunt strict osmoreglatoare, altele au o osmolalitate limitată sau sunt strict osmoconformeri. Pentru a evita deshidratarea intracelulară, în cazul în care un ani-

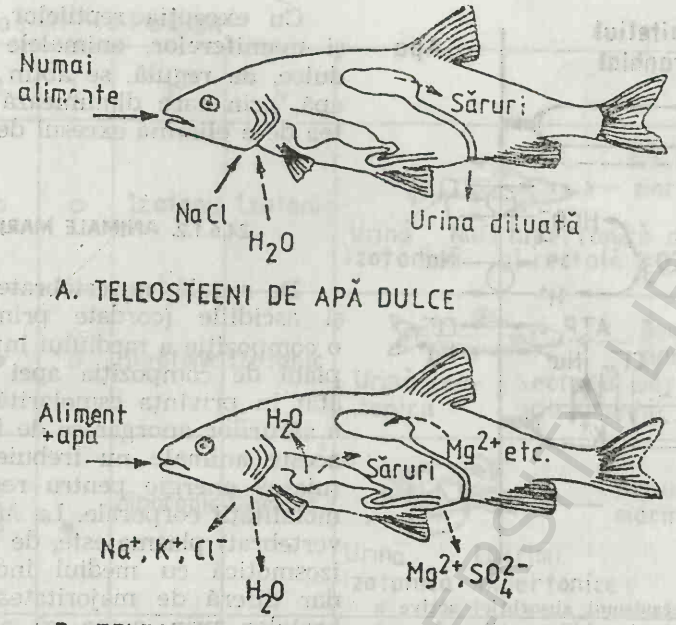


Fig. 356. Schimburile de apă și săruri la teleosteeni de apă dulce (*A*) și marini (*B*); *săgețile groase* indică transportul activ; *săgețile întrerupte* — transport pasiv. Se observă rolul deosebit al branhiilor la ambele grupe.

mal osmoconformer trăiește într-un mediu sărat, are loc acumularea intracelulară a substanțelor organice osmotic active cum este cazul ureei și trimetilamin oxidului (TMO).

24.6.1.1. ANIMALE DE APĂ DULCE

Mediul intern al animalelor care trăiesc în ape dulci (nevertebrate, pești, amfibii, reptile și mamifere) este, de regulă, hiperosmotic, comparativ cu mediul hidric de viață. Din această cauză ei se confruntă cu: *1) tendința de turgescență* a celulelor, datorită sensului osmozei apei și *2) pierderea sărurilor* din organism. Deci, aceste animale trebuie să evite acumularea apei în organism și pierderea sărurilor.

Acumularea apei este „prevenită", parțial, prin formarea *unei urini diluate (hipotone)*. Sărurile necesare sunt menținute parțial prin reabsorbția lor din urina primară (fig. 356). O altă parte de săruri necesare organismului sunt procurate din alimente ingerate și prin transportul activ din mediul extern prin branhiile peștilor sau tegumentul amfibiilor (fig. 357). Branhiile peștilor și multor nevertebrate acvatice au un rol mai important în osmoreglare comparativ cu rinichii.

La unele animale de apă dulce (pești, reptile, păsări și mamifere) schimburile cutanate diminuează, deoarece tegumentul devine impermeabil pentru săruri și apă.

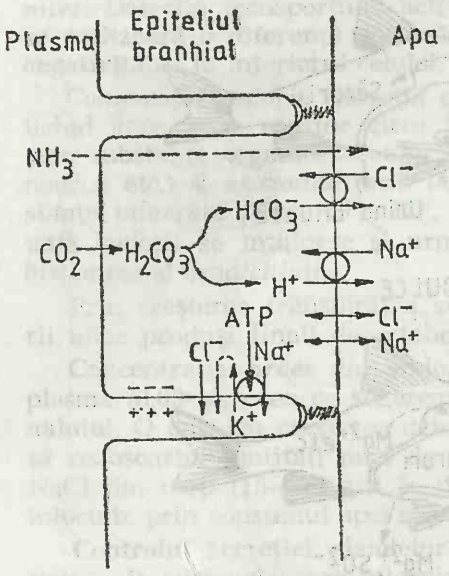


Fig. 357. Mecanismul absorbției active a Na^+ și Cl prin branhiile peștilor de apă dulce. Absorbția Cl^- se face în schimbul HCO_3^-, iar a Na^+, cu H^+. Se observă și pătrunderea pasivă a Na și Cl, care poate avea semnificație în mediile bogate în NaCl. Pompa de Na—K menține un gradient adecvat al Na și Cl între celule și plasmă.

Cu excepția reptilelor, păsărilor și mamiferelor, animalele de apă dulce, de regulă, se abțin de a bea apă, prin care diminuează necesitatea de a elimina excesul de apă.

24.6.1.2. ANIMALE MARINE

De regulă, nevertebratele marine și ascidiile (cordate primitive) au o compoziție a mediului intern apropiată de compoziția apei de mare, atât în privința osmolarității, cât și a sărurilor anorganice de bază, Deci aceste animale nu trebuie să cheltuiască energie pentru reglarea osmolalității corporale. La *Myxine* (un vertebrat) plasma este, de asemenea, izosmotică cu mediul înconjurător, dar diferă de majoritatea nevertebratelor prin aceea că are loc un proces de reglare a concentrației anumitor ioni: Ca^{2+}, Mg^{2+}, și SO_4^{2-} se mențin la nivele inferioare mediului de viață, iar Na^+ și Cl^- se află în concentrație mai mare.

Peștii cartilaginoși, ca și *Myxine*, au plasma izosmotică cu apa mării, dar diferă de *Myxine* prin aceea că mențin o concentrație mai redusă a electroliților anorganici, pe care o compensează cu substanțe organice osmotic active, cum ar fi ureea și trimetilamin-oxidul. La elasmobranhii, excesul de electroliți, cum ar fi NaCl, se elimină pe cale renală și prin intermediul unui organ excretor special, numit *glanda rectală*, localizată la capătul canalului alimentar (fig. 358).

La teleosteenii marini, ca și la majoritatea vertebratelor superioare, mediul intern este *hipotonic*, comparativ cu apa mării, din care cauză aceste animale prezintă pericolul pierderii apei, (a dezhidratării), în special prin epiteliul branhial. Pentru a compensa pierderile de apă, ele ingeră apa mării (v. fig. 356, 358). Ca urmare a proceselor de absorbție la nivelul tubului digestiv, 70—80% din apa ingerată pătrunde în sânge împreună cu majoritatea NaCl și KCl din apa mării. Majoritatea ionilor divalenți din apă, nu se absorb, ci sunt eliminați pe cale anală. Excesul de Na^+, Cl^- și, probabil, K^+, care au fost absorbiți la nivelul tubului digestiv, va fi eliminat prin epiteliul branhial printr-un mecanism activ (v. fig. 356).

Urina este izotonică cu plasma sanguină, dar mai bogată în săruri de Mg, Ca, SO_4 care nu se secretă prin branhii. Rezultanta acțiunii combinate a branhiilor și rinichilor, constă în reținerea apei, care a pătruns într-un mediu hipotonic, comparativ cu apa mării. Prin acest

○ Imposibil ● Posibil

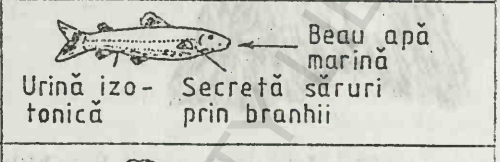
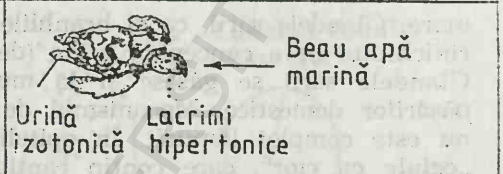
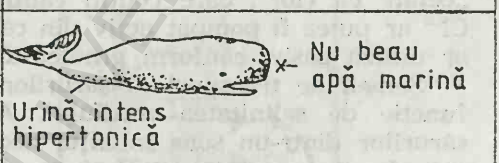
	1	2	3	4	
Elasmobranhii	○	○	Izotonic	Izotonic	
Teleosteeni	●	○	Hipotonic	Izotonic	
Reptile	○	●	Hipotonic	Izotonic	
Mamifere	○	●	Hipotonic	Hipertonic	
Păsări	○	●●●	Hipotonic	Hipertonic	

Fig. 358. Diverse procedee utilizate de animalele marine pentru reglarea echilibrului hidroelectrolitic: *1* — posibilitatea pierderii apei prin osmoză; *2* — sau prin evaporare; *3* — concentrația sângelui/concentrația mediului înconjurător; *4* — concentrația urinei/concentrația sângelui (după Hoar).

mecanism, unii teleosteeni se pot deplasa din oceanul Pacific în ape dulci, menținându-și osmolalitatea plasmei relativ constantă (de exemplu, somonul).

Asemănător teleosteenilor marini, reptilele marine (iguanide, crocodilienii, șerpii de mare, broaștele țestoase de mare) ca și păsările marine nu au posibilitatea de a produce o urină mult mai concentrată, comparativ cu mediul lor intern. Eliminarea excesului de sare se face prin intervenția glandei sării, localizată lângă ochi sau nas (la șopârle), sau pe cioc, în apropierea ochilor (fig. 359). Recent s-au descoperit la crocodilienii de apă sălcie glandele sării localizate pe limbă. Glandele sării de la reptilele și păsările marine, elimină mari cantități de săruri, ceea ce permite animalelor respective de a bea apă de

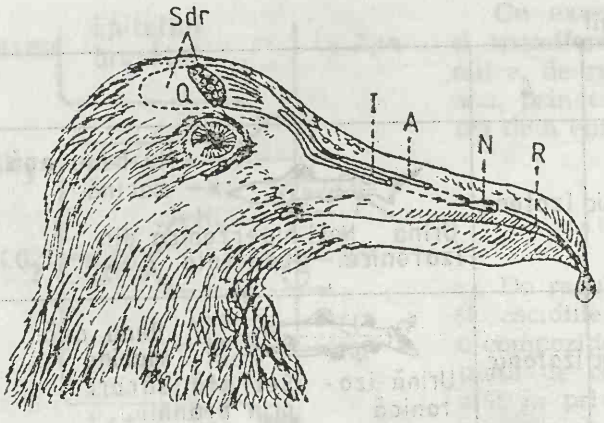


Fig. 359. Glanda sării (*SDR* pe jumătate secționată (*Q*), pentru a se observa cele 15 tuburi; *A* — canal excretor extern și intern (*I*); *N* — nările; *R* — șanț de scurgere la exterior (după Schwarz).

mare. Glandele sării, ca și branhiile peștilor, compensează incapacitatea rinichiului de a concentra urina (de a elimina sărurile pe cale renală). Glandele sării se găsesc și la multe reptile terestre și majoritatea păsărilor domestice. Mecanismul de eliminare a sărurilor prin branhii nu este complet lămurit. În epiteliul branhial se găsesc așa-numitele „*celule cu clor*", care conțin cantități mari de Cl^-. Se presupune că Cl^- ar putea fi pompat activ din celulă în mediul înconjurător, iar Na^+ ar difuza pasiv, conform gradientului electric, tot în mediul extern.

Sensul de transport al sărurilor prin branhii, se poate modifica în funcție de salinitatea mediului. Adaptarea branhiilor la transportul sărurilor dintr-un sens în altul necesită un anumit timp. De exemplu, transferarea experimentală a unui pește dintr-un mediu mai puțin sărat, în unul sărat, determină: *1) creșterea faldurilor în celulele de clor*, în vederea măririi suprafeței; *2) creșterea numărului celulelor cu clor; 3) creșterea activității Na—K—ATP-azei și a anhidrazei carbonice* (v. fig. 357); *4) elaborarea spațiului extracelular* prin apariția unor invaginări în celulele cu clor. Pentru activarea pompei de ioni, în condițiile descrise, este necesar un timp de circa 24 ore.

Celule cu clor sunt implicate și în schimburile altor ioni, printre care H^+, K^+, NH_4^+, HCO_3^- (fig. 357).

La glandele sării, formarea lichidului de excreție, bogat în săruri, nu presupune un proces de filtrare asemănător celui descris la nivelul glomerulului renal, deoarece în compoziția lichidului nu pot fi găsite substanțe ușor difuzabile, cum ar fi glucoza. Celulele tuburilor secretoare sunt prevăzute cu pompe de Na—K localizate la polul bazal al celulelor care pompează activ Na în canalul excretor, iar Cl difuzează pasiv conform gradientului electric.

La p ă s ă r i, glanda sării este organizată după principiul mecanismului *de schimb în contracurent* (fig. 360). Sensul de curgere a sângelui capilar este invers sensului de curgere a lichidului de excreție din tubul secretor (v. fig. 360). Aceasta va facilita concentrarea lichidului în partea inferioară a tubului secretor — procedeu care seamănă cu concentrarea solviților la capătul pelvic al ansei Henle.

Reglarea activității glandei sării are loc pe cale nervoasă și neuroendocrină. Ca urmare a semnalelor primite de la osmoreceptorii hipotalamici și periferici, are loc activarea sistemului parasimpatic, care

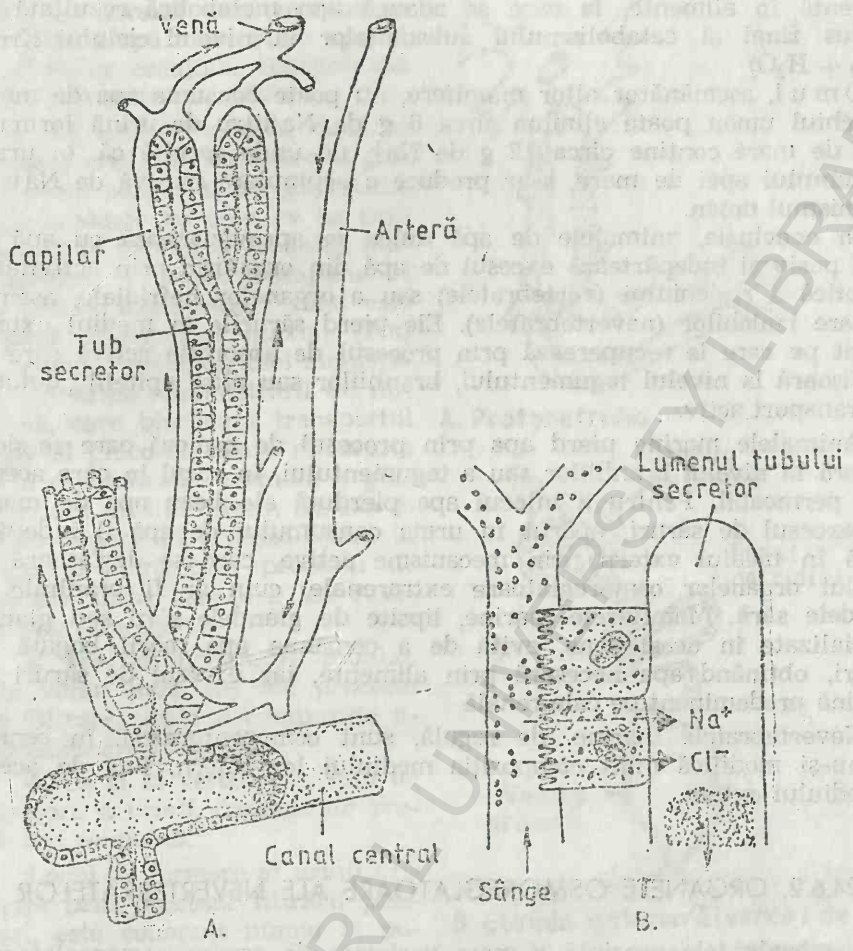


Fig. 360. Organizarea glandei sării:

A — sensul curgerii sângelui în capilare și a lichidului de excreție din tubul secretor. Acest aranjament facilitează transportul sărurilor din sânge în tub; *B* — celulele secretoare cu mecanismul transportului activ al Na^+ localizat la polul bazal al celulelor. Cl^- difuzează pasiv (după Eckert).

inervează glanda sării. Acetilcolina eliberată din neuronii postganglionari stimulează direct secreția de săruri de către glandă și determină vasodilatație, prin care contribuie la intensificarea secreției.

Corticosteroizii stimulează secreția glandulară. Arginin-vasotocina, secretată ca urmare a creșterii osmolalității mediului intern, intensifică activitatea glandei sării și diminuează filtrarea glomerulară la nivelul nefronului păsărilor, contribuind la creșterea ușoară a osmolalității urinei.

Mamiferele marine (delfinul, balena) *nu posedă glandele sării sau branhii,* prin care să poată elimina excesul de săruri. Asemănător mamiferelor terestre, ele sunt dotate cu rinichi și pot excreta o urină foarte hipertonică. Tot în vederea evitării acumulării de săruri în exces, mamiferele acvatice nu beau apă de mare, ci numai apa

prezentă în alimente, la care se adaugă apa metabolică rezultată ca produs final al catabolismului substanțelor la nivelul ciclului Krebs ($CO_2 + H_2O$).

Omul, asemănător altor mamifere, nu poate consuma apa de mare. Rinichiul uman poate elimina circa 6 g de Na/litru de urină formată. Apa de mare conține circa 12 g de Na^+, de unde rezultă că, în urma consumului apei de mare, s-ar produce o acumulare masivă de Na^+ în organismul uman.

În concluzie, animalele de apă dulce se aprovizionează cu apă în mod pasiv și îndepărtează excesul de apă din organism prin activitatea osmotică a rinichiului (vertebratele) sau a organelor nefridiale, asemănătoare rinichilor (nevertebratele). Ele pierd sărurile în mediul extern diluat pe care le recuperează prin procesul de absorbție activă care se desfășoară la nivelul tegumentului, branhiilor sau altor epitelii „dotate" cu transport activ.

Animalele marine pierd apa prin procesul de osmoză care se desfășoară la nivelul branhiilor sau a tegumentului, în cazul în care acesta este permeabil. Pentru a înlocui apa pierdută ele beau apa de mare, iar excesul de săruri, apărut în urma consumului de apă îl îndepărtează în mediul extern prin mecanisme active, care se desfășoară la nivelul organelor osmoreglatoare extrarenale, cum ar fi branhiile și glandele sării. Mamiferele marine, lipsite de glandele sării sau glande specializate în acest sens, evită de a consuma apa mării, bogată în săruri, obținând apa necesară prin alimente, iar excesul de săruri se elimină predominant pe cale renală.

Nevertebratele marine, de regulă, sunt osmoconformeri, în sensul că nu-și modifică mult compoziția mediului lor intern, față de aceea a mediului extern.

24.6.2. ORGANELE OSMOREGLATOARE ALE NEVERTEBRATELOR

Nevertebratele prezintă o mare varietate de organe osmoreglatoare, care nu sunt legate filogenetic de rinichiul vertebratelor (fig. 361).

În cadrul diferitelor organe osmoreglatoare se găsesc, de regulă, mecanisme de filtrare, resorbție și secreție, deci mecanisme similare, în principiu, cu cele descrise la rinichiul vertebratelor superioare, care pot forma o urină cu o compoziție net diferită de cea a mediului lor intern.

24.6.2.1. ORGANE DE FILTRARE-REABSORBȚIE

Procesul de filtrare al plasmei, care la mamifere se desfășoară la nivelul corpusculului renal Malpighi, se regăsește în mecanismul formării urinei primare la moluște și crustacei. Redăm, în cele ce urmează, câteva *dovezi în sprijinul prezenței filtrării* la nevertebrate:

1. Dacă se injectează inulină în sângele sau lichidul celomic, ea apare în concentrație mare în urina finală. Deoarece inulina nu se secretă, pătrunderea ei în tubul nefridial ar putea avea loc numai prin-

tr-un mecanism de filtrare desfășurat la nivelul unei membrane filtrante. După reabsorbția apei și a solviților esențiali, concentrația inulinei în urină se mărește.

2. La multe moluște, dacă se mărește artificial concentrația glucozei din sânge, apare glicozuria. Prin analogie cu ceea ce se desfășoară la nivelul nefronului mamiferelor, se poate presupune că glicozuria apare atunci când este depășit transportul maxim (*Tm*) al celulelor metanefridiei moluștelor. În urma administrării de florizină, care blochează transportul activ al glucozei, apare glicozuria și la concentrația normală a glucozei din mediul intern. De aici se poate deduce că glucoza apare în urina primară prin procesul de filtrare, după care are loc reabsorbția ei activă.

3. Analiza lichidului tubular, din zona unde are loc procesul de filtrare, arată o compoziție asemănătoare plasmei.

4. Ca și la vertebrate, *rata de formare a urinii, depinde de presiunea sanguină.*

Locul de formare al urinii primare prin procesul filtrării plasmei, este cunoscut numai la puține nevertebrate. La unele moluște marine sau de apă dulce, filtrarea are loc prin pereții inimii în cavitatea pericardului, de unde filtratul este condus în tubul nefridial printr-un canal special (fig. 362).

Reabsorbția glucozei, aminoacizilor și electroliților esențiali, are loc la nivelul tubului nefridiei.

La rac, organul major al osmoreglării este reprezentat de glanda antenară (fig. 363), care reprezintă o metanefridie modificată.

O parte de organ, numit *sac celomic* (celomosac), *prezintă o structură* foarte *asemănătoare cu*

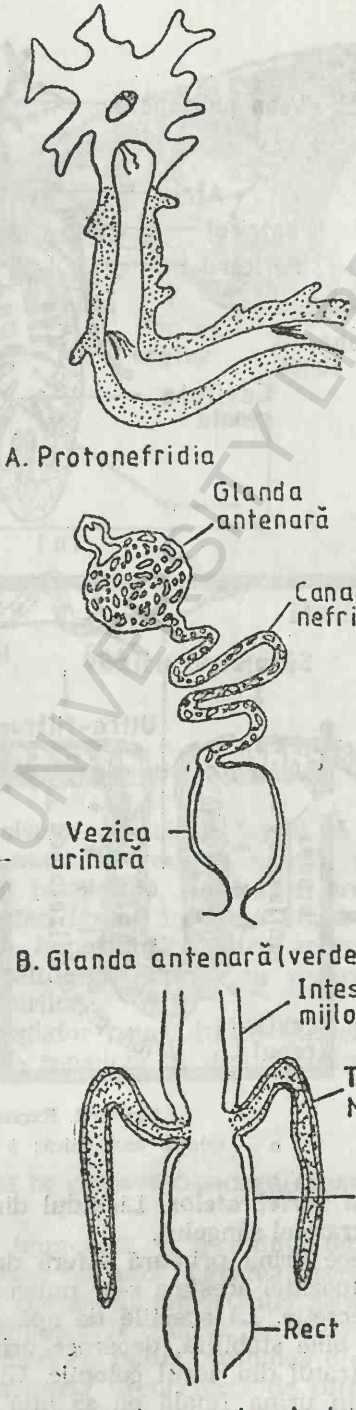


Fig. 361. Câteva tipuri de sisteme excretoare și osmoreglatoare la nevertebrate. Zonele active sunt reprezentate punctat.

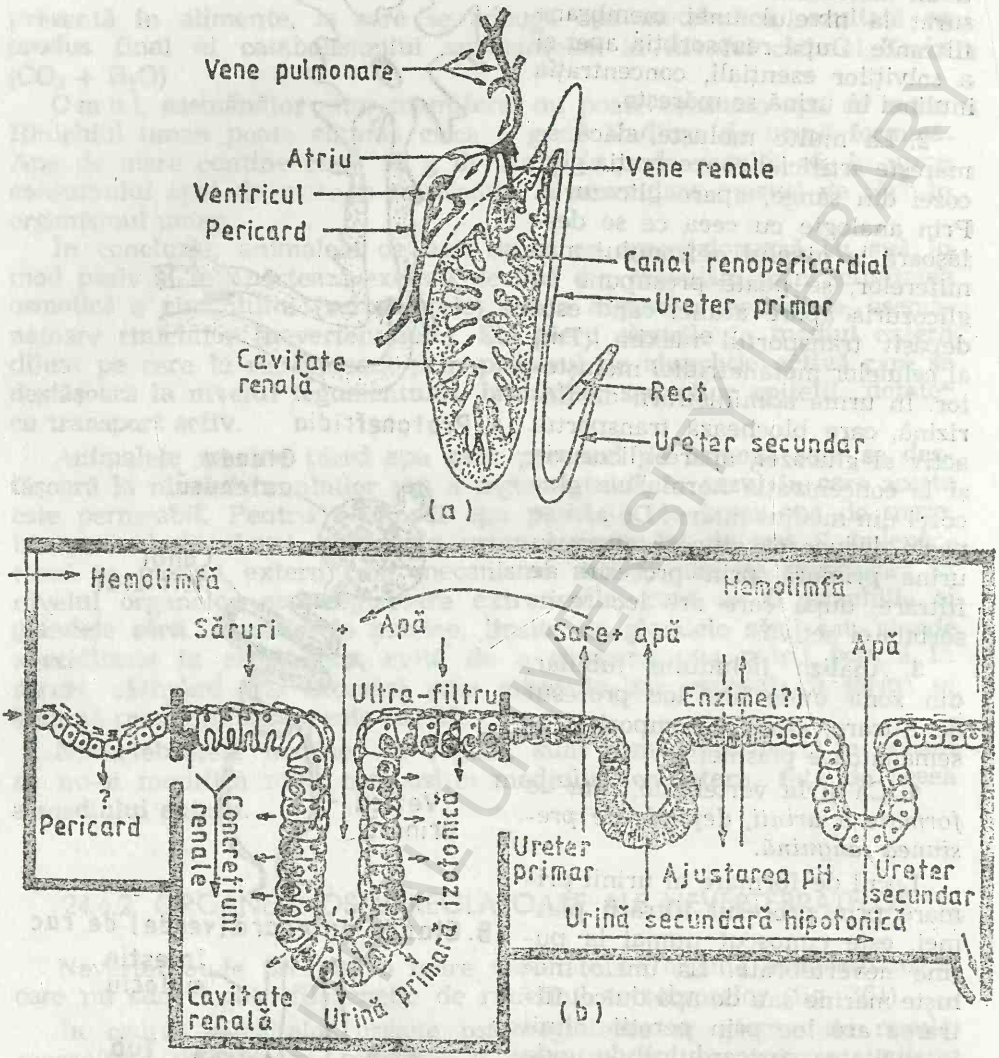


Fig. 362. Excreţia la melc:
a — relaţia anatomică; *b* — mecanismul probabil.

glomerulul vertebratelor. Lichidul din sacul celomic reprezintă un produs de filtrare al sângelui.

Deoarece urina primară diferă de cea secundară (fig. 363), modificarea compoziţiei acesteia s-ar putea realiza prin procesul de reabsorbţie sau secreţie. La speciile de apă dulce (racul), reabsorbţia electroliţilor este bine stabilită, deoarece urina finală este hipotonică comparativ cu filtratul din sacul celomic. Glucoza se reabsoarbe, de asemenea, deoarece în urina finală ea se află în concentraţie foarte redusă sau lipseşte.

Sisteme osmoreglatoare, dotate cu mecanisme de filtrare-reabsorbţie, se găsesc la cel puţin trei mari grupe de animale: moluşte, artropode

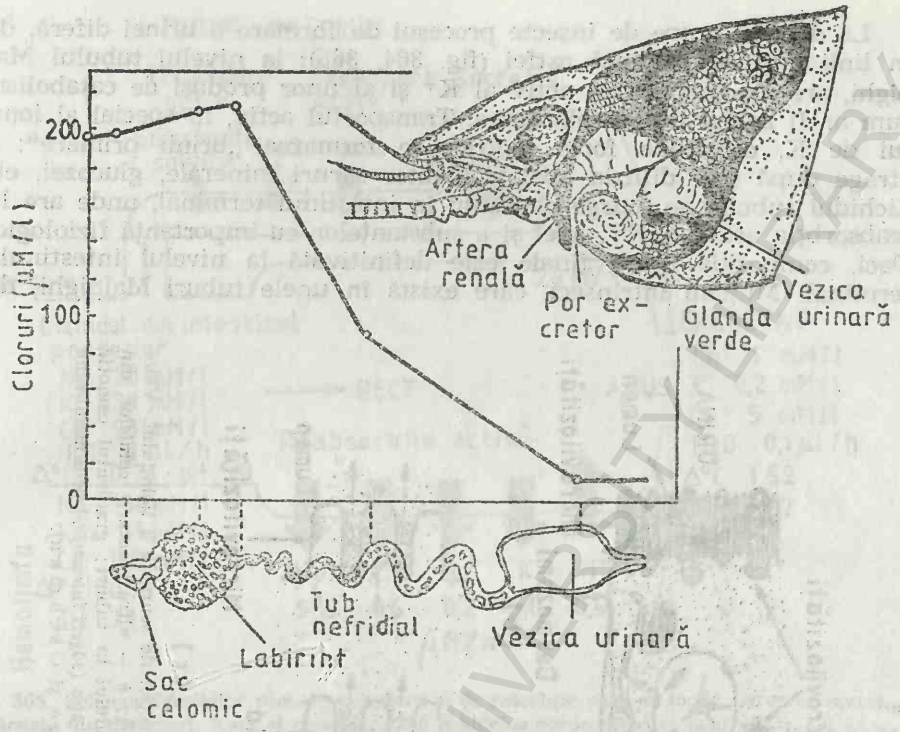


Fig. 363. Formarea urinii hipoosmotice la rac.

și vertebrate. Avantajul acestui sistem constă în faptul că toate substanțele din plasmă, care au greutate moleculară redusă, se filtrează în aceeași proporție cu cea găsită în plasmă, după care are loc reabsorbția lor la nivelul tubului urinifer, lăsând în urina finală substanțele toxice sau cele care nu prezintă importanță pentru organism. Acest tip de aparat osmoreglator nu cheltuiește energie în vederea secreției active a substanțelor la nivelul tuburilor.

Dezavantajul sistemului osmoreglator prin filtrare-reabsorbție rezidă în costul ridicat de energie care se consumă în timpul reabsorbției solviților prin mecanisme active.

24.6.2.2. TIPURILE SECRETOARE DE ORGANE OSMOREGLATOARE

La insecte, tuburile Malpighi, împreună cu intestinul terminal, formează *sistemul excretor-osmoreglator* de bază. Legarea excreției de tubul digestiv este condiționată de reducerea importanței sistemului circulator, ca urmare a dezvoltării sistemului traheal. La traheate presiunea hemolimfei este redusă, depășind cu puțin presiunea din interiorul tuburilor Malpighi, încât nu poate servi drept forță de filtrare. Tuburile Malpighi nu necesită presiune sanguină pentru filtrare, sau celom pentru recoltarea rezidurilor lichide, deoarece urina se formează exclusiv prin procesul de secreție, ca și la nefroni aglomerulari de la teleosteenii marini.

La diverse grupe de insecte procesul de formare a urinei diferă, dar în linii mari se prezintă astfel (fig. 364, 365): la nivelul tubului Malpighi, are loc transportul activ al K^+ și al unor produși de catabolism, cum ar fi acidul uric și alantoina. Transportul activ, în special al ionului de K, constituie forța motrice în formarea „urinii primare"; el atrage după sine difuzia apei și a altor săruri minerale, glucozei, etc. Lichidul tubular se scurge continuu în intestinul terminal, unde are loc reabsorbția activă a K^+, apei și a substanțelor cu importanță fiziologică. Deci, compoziția urinii finale este definitivată la nivelul intestinului terminal. Mușchii intrinseci, care există în unele tuburi Malpighi, de-

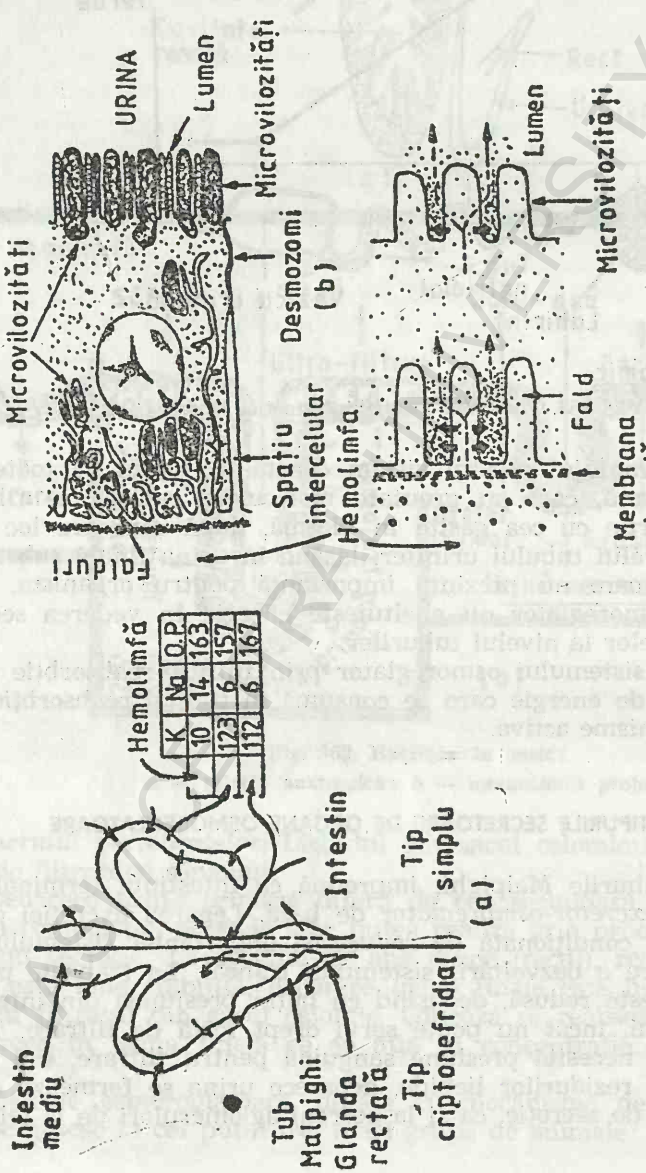


Fig. 364. Aparatul Malpighi: *a* — aspectul macroscopic, cu indicarea direcției de scurgere a lichidului. Valorile pentru K și Na sunt în mEq/l, iar presiunea osmotică (*OP*) în mM/l; *b* — ultrastructura celulelor din peretele tubului Malpighi; *c* — mecanismul răspunzător de curgerea lichidului în tuburi; gradientul osmotic indicat prin puncte groase, creat de absorbția ionilor (*săgeți groase*), atrage apa (*săgeți întrerupte*) prin membrana bazală și celule prin procesul de osmoză (după B e r r i d g e și O s c h m a n).

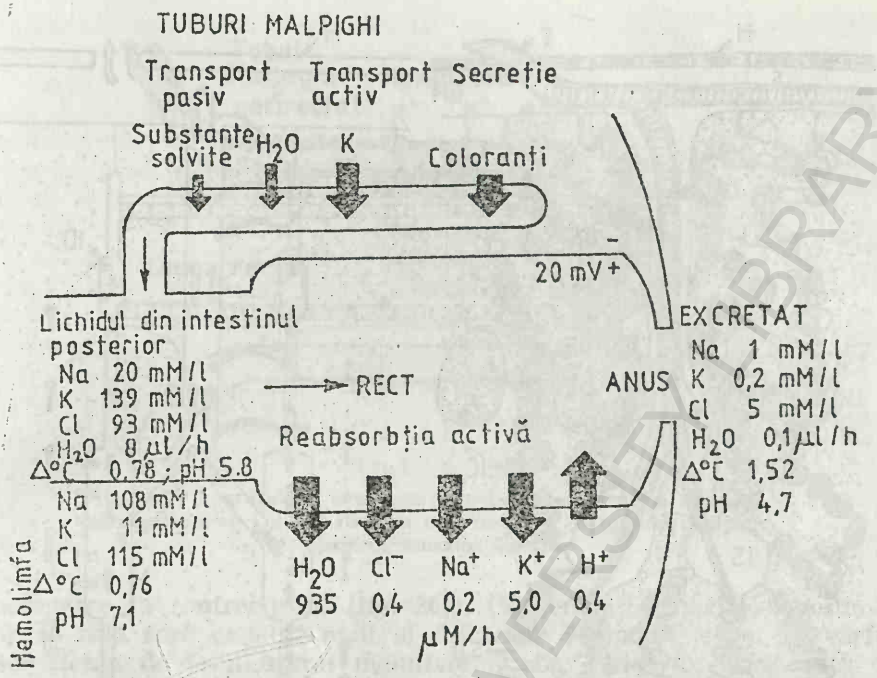


Fig. 365. Schema diferitelor procese secretorii și de resorbție care au loc în sistemul excretor la lăcuste din deșerturi. Rata și concentrațiile lichidelor corporale sunt pentru animale hidratate; rata de resorbție a diferiților ioni este cea observată în rectul izolat, când concentrația inițială a lichidului rectal era aceeași cu a intestinului posterior (după Philips).

termină agitarea tuburilor în hemolimfă, favorizând formarea lichidului tubular („urina primară") și deplasarea lui în intestin.

Intestinul terminal (sau rectul) este adaptat în vederea reglării eliminării apei, în funcție de condițiile ecologice ale insectei: speciile de apă dulce sau cele terestre, care se hrănesc cu alimente umede, produc o urină izo- sau hipotonică; cele de apă sărată și majoritatea insectelor terestre produc urină hipertonică, iar uneori substanțele eliminate se pot prezenta sub formă uscată.

Peretele rectal al insectelor este un organ cu o structură complexă, în special la speciile care produc urina foarte concentrată (fig. 366). La unele insecte celulele rectale formează papile distincte numite *glande rectale* (fig. 364 și 366). Toate glandele rectale conțin sinusuri, canale intercelulare și spații cu numeroase falduri ale membranelor, numeroase mitocondrii și ramificații ale traheelor și terminații neurosecretoare. Toate aceste elemente structurale sugerează un intens metabolism celular, reglat, probabil, prin neurosecreții. Sinusurile și canalele glandelor rectale reprezintă „zone de reciclare" a ionilor de care depinde absorbția apei.

La insectele terestre, la care are loc o intensă reabsorbție a apei, are loc o recirculare a K^+ reabsorbit activ din rect, iar absorbția apei se realizează conform gradientului osmotic prin canalele intercelulare, care se varsă în hemolimfă.

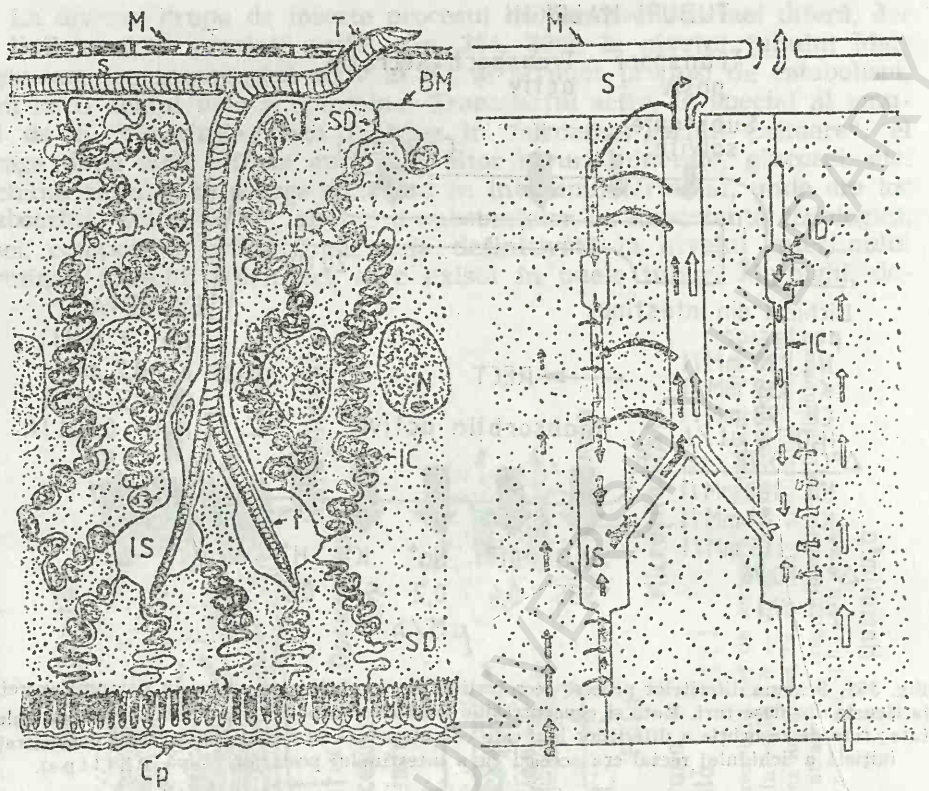


Fig. 366. Zona rectală la *Periplaneta*:

M — stratul muscular ce delimitează hemolimfa; iar Cp este cuticula dinspre lumenul rectal. Traheea pătrunde prin sinusul subepitelial *S* și în interiorul sinusului intercelular *IS*. Celule cu nuclei (*N*) sunt separate prin canale intercelulare (*IC*) și dilatații mari (*ID*). În schemă curgerea apei este indicată prin *săgeți albe*, iar a electroliților prin *săgeți negre* (după Wall).

După cum se observă din figura 366, la nivelul glandei rectale se produce o recirculare a ionilor (săgețile negre) asemănătoare cu ceea ce se întâmplă la nivelul ansei Henle de la mamifere, prin care se mărește concentrația substanțelor osmotice active din celule. Mărirea osmolalității intracelulare, care reprezintă pompele de reabsorbție a apei prin osmoză, s-ar realiza nu numai prin ionii de K^+, reabsorbți activ din zona rectală, care totuși, sunt în cantitate redusă, ci prin contribuția altor ioni, probabil organici, care împreună ar contribui la reabsorbția apei din rect.

La larvele de lepidoptere, coleoptere și alte insecte, capetele distale ale tuburilor Malpighi sunt atașate intim de peretele intestinului, încât lumenul intestinului este separat de lumenul tuburilor printr-o membrană subțire, care formează *spațiul perirectal*. Potasiul este resorbit din rect în spațiul perirectal, de unde pătrunde în tuburile Malpighi, unde pătrunde și K^+ din hemolimfă. Sensul de transport al apei din rect în hemocel rezultă din dispunerea tuburilor Malpighi, conformației spațiului perirectal și a rectului, care acționează ca un mecanism de

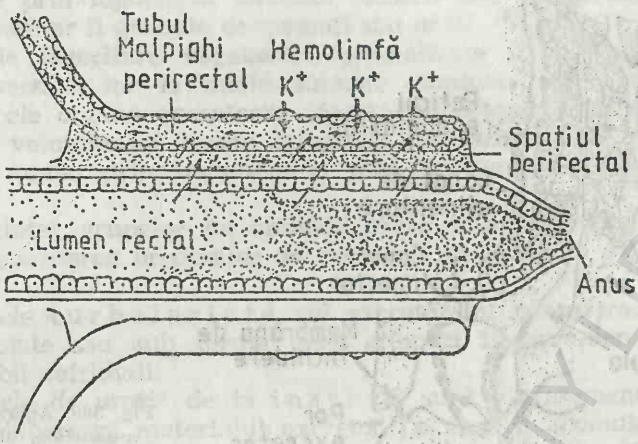


Fig. 367. Aparatul de extragere al apei din rectul de la *Tenebrio*. Majoritatea apei și KCl din rect este reciclată în tuburile Malpighi, conform sensului săgeții.

concentrare în contracurent (fig. 367). Concentrația maximă a osmoliților se află spre capătul anal al tuburilor Malpighi, ca și la vârful ansei Henle de la nefronul mamiferelor. La *Tenebrio*, urina este de 10 ori mai concentrată decât plasma.

Există unele criterii care atestă *prezența sistemelor de control al aparatului osmoreglator*, în special la insecte. De exemplu, la *Rhodnius*, după ce a supt sânge, activitatea tuburilor Malpighi se intensifică de 1 000 de ori la un interval de 2—3 minute de la supt. *Hormonul diuretic* al insectelor a fost extras din ganglionul metatoracic. Secreția acestui hormon este stimulată de serotonină. La unele insecte a fost identificat și un *hormon antidiuretic* și *diuretic*, care controlează activitatea secretorie a tubului Malpighi sau capacitatea de reabsorbție a rectului.

24.6.3. VACUOLELE CONTRACTILE CA ORGANE OSMOREGLATOARE

Vacuolele contractile au rol, în primul rând, în menținerea *echilibrului hidric* și se găsesc la multe protozoare și la unii spongieri de apă dulce. Concentrația osmotică a lichidului din vacuola contractilă este de circa *32 mOsm/litru*, comparativ cu concentrația citoplasmei, care este de *101 mOsm/litru*, sau a mediului înconjurător de *6 mOsm/litru* (Ridding, 1968). Vacuolele contractile acționează ca niște *„pompe"*, care îndepărtează apa metabolică, reglând presiunea osmotică. Rolul vacuolelor contractile în reglarea presiunii osmotice rezultă și din faptul că ele se găsesc la speciile de apă dulce, lipsind, de regulă, la cele marine. De asemenea, creșterea concentrației mediului de cultură diminuează activitatea vacuolară.

Activitatea vacuolelor contractile se desfășoară cu consum de energie: blocarea sistemului citocromic cu ajutorul cianurilor, stopează activitatea vacuolelor, urmată de umflarea celulei. Rolul excretor al vacuo-

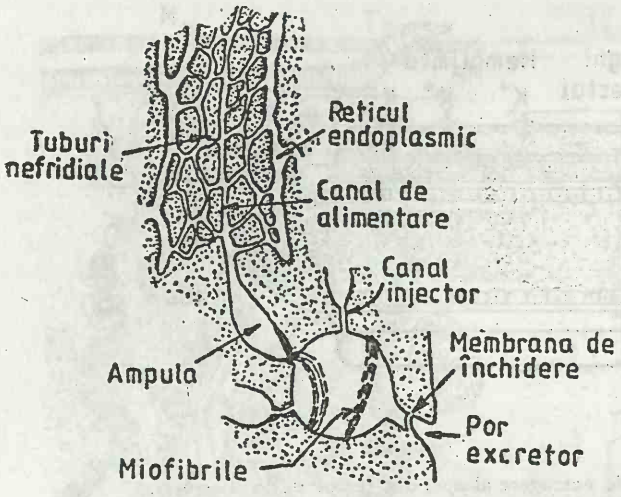


Fig. 368. Aparatul excretor la *Paramecium*, observat la microscopul electronic.

lelor contractile în îndepărtarea produşilor metabolici este, probabil, secundar. Amoniacul, produsul de bază rezultat din metabolismul azotat la protozoare, difuzează uşor în mediul înconjurător prin membrana celulei. Împreună cu membrana celulară, vacuolele contractile contribuie la reglarea electroliţilor, putând avea un rol specific legat de anumiţi ioni (K i t c h i n g, 1967, P o t t s, 1968).

Structura vacuolelor contractile şi originea lor este redată în figura 368. Se observă un sistem complicat de tubuli aflat în legătură cu reticulul endoplasmatic, care se varsă în vacuola contractilă printr-un sistem de canale. Separarea apei are loc de-a lungul unor zone întinse ale suprafeţelor intracitoplasmatice, care duc la formarea în tuburile subţiri a unor picături fine de apă; o dată cu înaintarea picăturii de apă spre canalul de alimentare şi ampulă, concentraţia osmotică a lichidului se reduce treptat, probabil, prin intervenţia *pompelor ionice*, care extrag anumiţi ioni din lichidul ce urmează a fi excretat.

La nivelul gelului citoplasmic, care înconjoară ampula, au fost puse în evidenţă unde de contracţie. Pomparea lichidului în vacuolă (diastola) se pare că este determinată de aceste mişcări citoplasmatice.

Descărcarea (sistola) vacuolei se pare că este determinată de aceleaşi mişcări citoplasmatice, care presează asupra vaculolei până se rupe membrana de închidere. Miofibrilele, puse în evidenţă la unele vacuole, ar putea contribui la evacuarea apei (de exemplu, la parameci), dar se pare că rolul de bază al miofibrilelor ar fi legat de rezistenţa vacuolei.

La *Hydra* şi la alte animale mici de apă dulce, menţinerea echilibrului hidromineral se realizează prin intermediul membranei celulare, pe baza proprietăţii sale de permeabilitate selectivă şi/sau transport activ

24.6.4. EXCREŢIA PRODUŞILOR DE CATABOLISM

Depozite cu rol excretor. O trăsătură aproape universală a animalelor pluricelulare este dată de prezenţa unui sistem de *celule cu rol de depozitare* temporară sau permanentă a deşeurilor; aceste celule

înglobează prin fagocitoză anumite materii sau elaborează compuși de excreție, cum ar fi granule de guanați sau urați.

Celulele fagocitare vagabonde, specializate în captarea deșeurilor, sunt universale, iar la unele animale (tunicate, echinoderme) reprezintă unicele organe excretoare. Aceste viețuitoare sunt singurele animale mai voluminoase lipsite de aparat excretor special, excreția realizându-se numai prin tegument și prin intervenția „fagocitelor vagabonde".

Majoritatea grupelor de animale prezintă atât *țesuturi fixe,* implicate în depozitarea produșilor de excreție, cât și *celule amiboide „vagabonde".*

La unele t u r b e l a r i a t e, rol excretor au *paranefrocitele,* care se găsesc izolate sau sub forma unor grămezi în apropierea sau înconjurând tubii nefridiali.

„Celulele de urați" de la i n s e c t e, sunt, de asemenea, fixe și se pare că elaborează materialul excretor pe care îl acumulează. Deseori, aceste depozite se află în *corpii grași* care, la unele insecte, acumulează treptat granule excretoare în tot timpul vieții, fără a fi fost observată golirea lor. De regulă, insectele care depozitează acidul uric în corpii grași sunt lipsite de tuburile Malpighi.

P ă i a n j e n i i p r e z i n t ă atât *tuburi Malpighi,* cât și un *sistem de depozit excretor.* Unele *celule intestinale* din regiunea hipodermică acumulează guanați, care sunt eliminați sub formă lichidă în lumenul intestinal, iar de aici în cloacă, unde se reabsoarbe apa, iar guanații sunt eliminați sub formă solidă.

Unele a s c i d i i posedă un *ainichi de acumulare,* care acumulează concrețiunile foarte bogate în urați. Specii de *Molgulidae* posedă saci renali, care acumulează substanțe reziduale care apoi sunt utilizate de fungii cu care trăiesc în simbioză.

24.6.4.1. EXCREȚIA PRODUȘILOR AZOTAȚI

La majoritatea animalelor există o strânsă legătură între osmoreglare și excreția cataboliților azotați. Animalele care se confruntă cu un regim insuficient de apă trebuie să adopte soluții care să le permită eliminarea produșilor toxici, rezultați din catabolismul proteic, reținând cât mai multă apă în organism. În timp ce radicalul aminoacidului rezultat, de exemplu, în urma procesului de dezaminare, poate fi utilizat de organism în diverse reacții utile (transaminare, oxidare la nivelul ciclului Krebs, gluconeogeneză, cetogeneză etc.), grupările amino, cu mici excepții (transaminare), se excretă.

Excreția grupărilor amino se face sub 3 forme: *amoniac, uree,* și *acid uric.* În decursul evoluției, anumite grupe de animale au selectat capacitatea de a produce una din aceste substanțe, cel puțin în anumite perioade ale dezvoltării ontogenetice.

Majoritatea *teleosteenilor* și *nevertebratelor acvatice,* la care tranzitul de apă este mare, produc puțină uree sau deloc, iar excreția produsului azotat se face sub formă de amoniac (NH_3) (fig. 369). Acest procedeu nu poate fi utilizat de majoritatea animalelor terestre, deoarece amoniacul este foarte toxic și foarte solubil, iar eliminarea lui

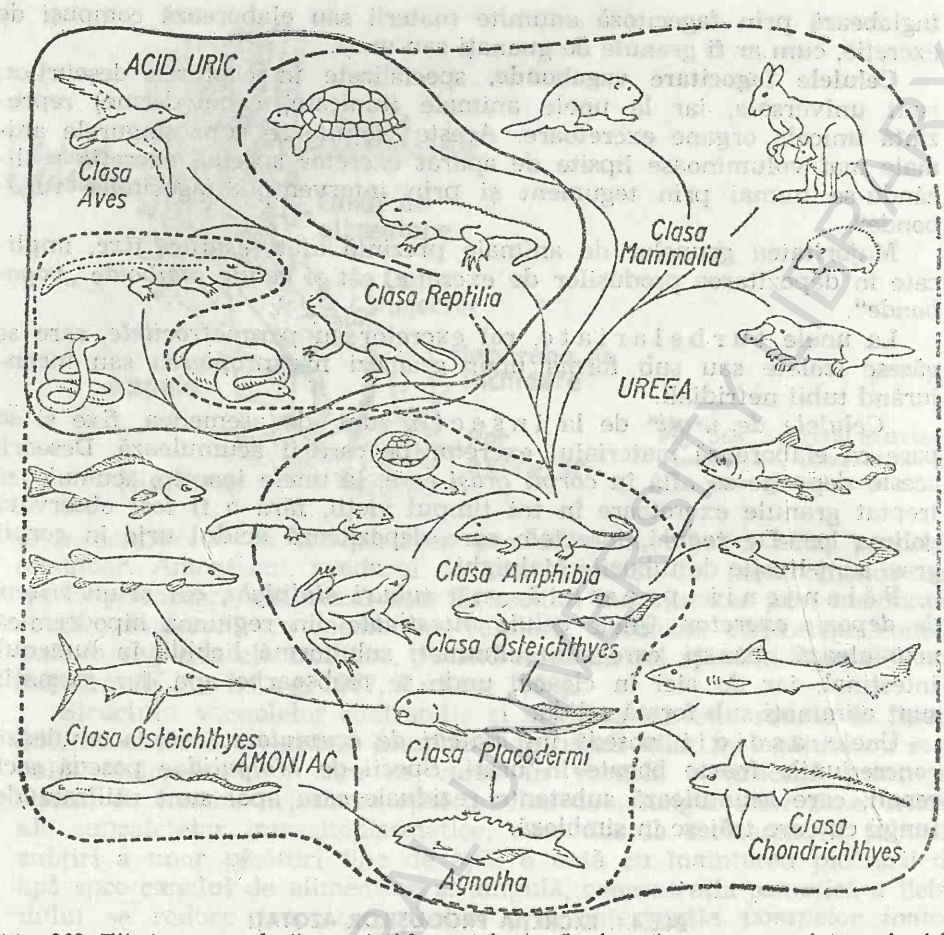


Fig. 369. Eliminarea produşilor azotaţi la vertebrate. Se observă suprapunerea între animalel amonotelice, ureotelice şi uricotelice.

sub formă solvită ar antrena o pierdere mare de apă. De exemplu, la iepure, concentraţia amoniacului de $3 \cdot 10^{-5}$ moli/litru este fatală. Pentru eliminarea N_2 sub formă de NH_3, este nevoie de 300—500 ml de apă pentru fiecare gram de azot. Majoritatea animalelor terestre „au rezolvat" această dificultate, prin eliminarea produşilor azotaţi sub formă de uree sau acid uric. Deşi ureea este solubilă, ea este mai puţin toxică şi necesită doar 50 ml de apă pentru eliminarea unui gram de azot. Acidul uric este forma „adoptată" de păsări, reptile şi majoritatea artropodelor terestre. Deşi foarte toxic, acidul uric este puţin solubil în apă, încât poate fi eliminat sub forma unei suspensii semisolide, necesitând doar 10 ml apă/gram de azot eliminat.

Două specii de *amfibii*, care trăiesc într-un mediu foarte uscat *(Chiromantis xerampelina* şi *Phillomedusa sauvagii)*, spre deosebire de ceilalţi amfibieni, care excretă azotul sub formă de amoniac sau uree, au „adoptat" forma utilizată de reptile şi păsări, de eliminare a azotului sub forma acidului uric. Acesta precipită uşor în cloacă, permiţând reabsorbţia apei (ca şi la reptile sau păsări).

Embrionul de păsări excretă în primele zile NH_3, după care excretă acid uric, care se depune în ou sub formă insolubilă, încât nu afectează osmolalitatea cantității reduse de lichid din ou.

Șopârlele și șerpii, în timpul dezvoltării, își schimbă forma produsului final de catabolism, de la amoniac și uree în prima perioadă, la acid uric în perioada înaintea eclozării, ceea ce reprezintă o adaptare la viața ulterioară terestră uscată.

După cum rezultă din figura 369, la diverse grupe de animale există suprapuneri în privința produșilor finali de catabolism proteic. De exemplu, adulții unor animale pot excreta N_2 sub formă de NH_3, uree, acid uric și, în catitate redusă, sub formă de *creatinină, creatină* sau *trimetilaminooxid,* care reprezintă, de asemenea, produși azotați.

Tipul de excreție, este determinată de mediul de viață: *păsările terestre* excretă circa 90% din produșii azotați sub formă de acid uric și 3—4% ca amoniac, iar *păsările semiacvatice* (rața) excretă numai 50% din N_2 sub formă de acid uric, iar 30% sub formă de amoniac; *momiferele* excretă, cu precădere, *uree.*

Animalele ureotelice (excretă uree) utilizează două căi de formare a ureei. Toate vertebratele, cu excepția peștilor, utilizează ciclul ornitină-uree. Teleosteenii și multe nevertebrate, utilizează *calea uricolitică:* acid uric → alantoină → acid alantoic → uree, fiecare etapă, fiind catalizată de enzime specifice.

Animalele uricotelice (excretă azotul sub formă de acid uric), deoarece nu au uricază, care să catalizeze transformarea acidului uric în alantoină, la ele catabolismul proteic este oprit în stadiul de acid uric. Acesta precipită în mare parte, datorită insolubilității sale în apă și va fi excretat sub această formă precipitată. Fiind sub formă precipitată, acidul uric *nu* contribuie la creșterea osmolalității urinii sau a materiilor fecale, permițând apei să fie resorbită. De regulă, animalele uricotelice sunt adaptate la condițiile mediului sărac în apă unde se pune problema economisirii apei în corp.

Animalele amonotelice (excretă NH_3). La acestea, gruparea NH_2 de la diferiți aminoacizi se combină cu acidul glutamic, rezultând *glutamina.* Glutamina nu este toxică și servește ca un transportor al grupărilor aminice prin sânge și țesuturi, până la nivelul rinichilor. La acest nivel, glutamina suferă un proces de dezaminare, din care rezultă NH_3 care va fi secretat în lumenul tubului urinifer, unde se combină cu H^+ secretat de celula renală, dând naștere NH_4^+. Deoarece acest ion (NH_4^+) este foarte puțin difuzabil prin membrana celulelor tubulare, el va rămâne în lumenul tubului fiind eliminat pe cale renală, în special în combinație cu Cl^- (v. *Rolul rinichiului în reglarea pH-ului).*

Teleosteenii de apă dulce. La ei NH_3 și H^+ sunt *excretați prin epiteliul branhial,* prin schimbul ionic cu Na^+ din mediul extern (fig. 370).

Teleosteenii marini. La aceștia operează același mecanism de eliminare a NH_3 și H^+ din corp în mediul extern, în schimbul ionilor de Na^+ din mediul extern. Deoarece apa mării este mult mai bogată în Na^+, se produce o acumulare ușoară a Na^+ în corpul peștelui, care va fi eliminat ulterior din corp, tot pe cale branhială, împreună cu excesul de Na^+ pătruns în corp pe alte căi.

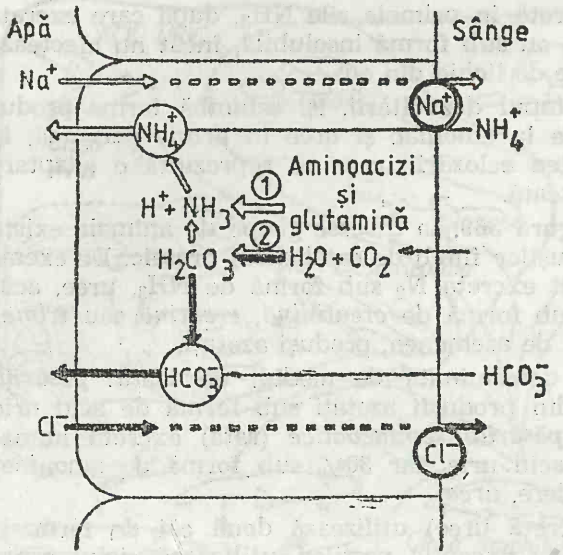


Fig. 370. Eliminarea NH prin epiteliul branhial, prin schimb ionic cu Na . Se observă și alte schimburi ionice (după H o a r).

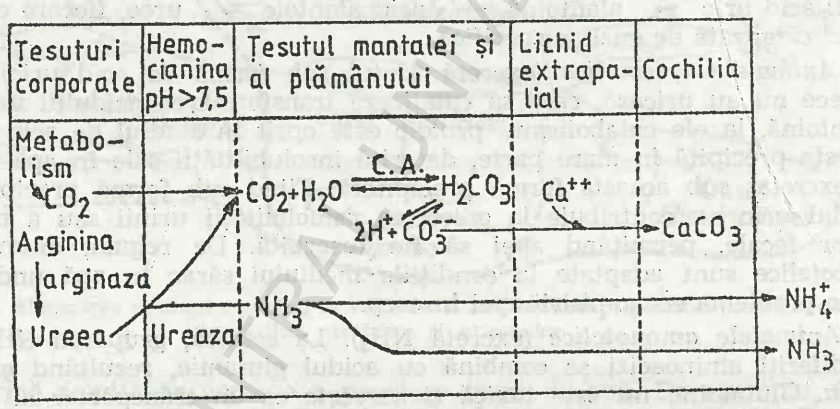


Fig. 371. Mecanismul eliminării NH la *Helix*: *C.A.* — carboanhidraza.

Uneori, amaniacul poate constitui produsul final al catabolismului proteic și la animalele la care tranzitul de apă este foate redus, cum este cazul unor melci. La aceștia *(Helix lactae)* NH_3 este legat de depunerea $CaCO_2$ în cochilie (fig. 371). CO_2, care apare din metabolismul tisular sau din uree, pătrunde în țesutul pulmonar sau al mantalei, unde va fi transformat în H_2CO_3. Tensiunea NH_3 (format în țesuturi sau în hemocianină, sub acțiunea ureazei) crește datorită reacției alcaline a hemocianinei. Ca urmare, NH_3 difuzează în țesutul pulmonar și al mantalei, unde se combină cu H^+, rezultați din disocierea H_2CO_3; NH_4 sau NH_3 va fi eliminat prin cochilie la exterior. Un rol similar ar putea avea NH_3 și în depunerea $CaCO_3$ în coaja ouălor la păsări.

La nivelul nefronilor mamiferelor, produșii de catabolism azotat sunt filtrați și/sau secretați, după care excesul este eliminat renal.

CAPITOLUL 25

ASPECTE ALE HOMEOSTAZIEI MEDIULUI INTERN

25.1. REGLAREA CONCENTRAȚIEI IONILOR DIN LICHIDUL EXTRACELULAR

Cei mai importanți cationi din lichidul extracelular sunt ionii de Na, K, Ca, Mg, iar din anioni — cei de Cl, bicarbonați și fosfați; ionii sulfați sau azotați prezintă importanță mai redusă.

Cationii necesită mecanisme precise de reglare, deoarece modificarea concentrației lor poate determina variații drastice în funcționarea organismului.

Nu numai concentrația cationilor prezintă importanță, ci și raportul dintre ioni, care acționează antagonic asupra unei anumite funcții. Acest raport, denumit *rhopie* (E. P o r a) (de la „rhope", care, în grec., înseamnă echilibru), nu este de 1/1, ci acela care s-a stabilit în cursul filogeniei (în mediul intern) animalului. Deocamdată sunt cunoscute câteva raporturi cu o semnificație evidentă în diferite funcții: Na/Ca, K/Mg, Na^+K/Ca^+Mg. Valoarea constantă a raporturilor ionice se realizează prin menținerea concentrațiilor normale ale ionilor respectivi. Informații referitoare la variația ionilor pot fi furnizate de *ionoceptori,* care au fost identificați atât la nivelul hipotalamusului (M. P o p), cât și în zonele reflexogene ale aparatului sangvin arterial.

Anionii nu necesită un reglaj atât de fin, deoarece de multe ori ei se pot substitui, fără a cauza efecte severe. Totuși, raportul ionilor de Cl și bicarbonat joacă un rol important în menținerea *p*H-ului, iar ionii fosfați intră în alcătuirea oaselor și mențin reacțiile chimice intracelulare.

25.1.1. IMPORTANȚA IONILOR DE Na ȘI K

Ionii de Na reprezintă circa 90% din totalul cationilor extracelulari, fiind, deci, cei mai abundenți solviți osmotic activi. Deoarece modificarea concentrației Cl^- este în mare parte controlată de modificarea concentrației Na^+, cantitatea Na^+ din lichidul extracelular *(LEC)* reprezintă unul din cei mai importanți factori care controlează volumul LEC, iar factorii care controlează natriemia reprezintă, în același timp, mecanismele majore de control a volumului LEC.

Scăderea concentrației Na^+ din mediul extracelular, diminuează amplitudinea potențialului de acțiune, care poate cauza slăbirea contracției musculare. Na^+ intervine în absorbția glucidelor și a aminoacizilor etc.

Scăderea accentuată a K^+ extracelular determină creșterea potențialului de repaus în mușchi și nervi, care conduce la paralizii.

Menținerea concentrației Na^+ și K^+ din interiorul organismului se realizează prin menținerea *echilibrului* dintre aportul lor pe cale orală (prin lichidele și alimentele ingerate) și *pierderile,* care în mod normal

se realizează prin urină și, în mai mică măsură, prin transpirații și materii fecale. Transpirația intensă, voma, diareea, febra, hemoragia, reprezintă căi de pierdere masivă a Na^+ din organism; K^+ se pierde prin aceleași căi.

25.1.2. REGLAREA CONCENTRAȚIEI Na^+ EXTRACELULAR

Deoarece Na^+ determină direct sau indirect (prin atragerea Cl^-) peste 90% din presiunea osmotică a LEC, putem analiza reglarea Na^+ extracelular, ca un mijloc al reglării concomitente a osmolalității mediului extracelular.

Reglarea concentrației Na^+ extracelular, se realizează prin două sisteme separate, dar care conlucrează: *1) sistemul osmosodiu-receptor-hormonul antidiuretic* și *2) mecanismul setei.* Se preferă utilizarea noțiunii de osmosodiu-receptor, în locul noțiunii de osmoreceptor, deoarece acești receptori reacționează îndeosebi la creșterea sodemiei și mult mai puțin la creșterea altor solviți, cum ar fi K^+, ureea sau glucoza.

Sistemul osmosodiu-receptor-ADH. Reprezintă un sistem „feedback" de reglare a concentrației Na^+. Creșterea osmolalității mediului este sesizată de osmosodiu-receptori hipotalamici (în special de la nivelul sistemului vascular porthepatic) care, în final, determină intensificarea sintezei și eliberării ADH-ului. ADH-ul, prin creșterea permeabilității membranelor din zona terminală a tubului contort distal, tubului colector și a canalului colector intensifică reabsorbția apei, care va diminua (va readuce la normal) concentrația Na^+ din LEC.

Mecanismul setei. Creșterea osmolalității mediului intern stimulează centrul setei, care, prin ingestia hidrică, urmată de absorbția apei, va determina diminuarea osmolalității mediului intern.

La un animal la care cele două mecanisme operează normal, ingerarea unei cantități de Na de 6 ori mai mare determină o creștere cu circa 0,6% a concentrației Na din LEC (de la 142 mEq/l la 143 mEq/litru). Dacă se blochează activitatea celor două sisteme natriemia crește cu 10% în urma ingestiei unei cantități numai de 5 ori mai mare (de regulă, oscilațiile natriemiei nu depășesc 1%).

De remarcat că ambele mecanisme operează prin intermediul rinichiului (reabsorbția renală a apei sub acțiunea ADH, sau eliminare pe cale renală a excesului de apă ingerată), de unde rezultă că *rinichiul reprezintă organul major, implicat în reglarea natremiei.*

25.1.2.1. ROLUL ALDOSTERONULUI ÎN REGLAREA NATREMIEI

Al doilea sistem hormonal care manifestă o ușoară influență asupra controlului concentrației Na^+ din LEC, este reprezentat prin sistemul feedback al aldosteronului.

Cantitatea de Na^+ resorbită la nivelul rinichiului este controlată, cu precădere, de aldosteron. În absența aldosteronului se pot pierde zilnic 15—30 g NaCl, ceea ce reprezintă 1/6—1/10 din cantitatea totală de NaCl. Cu toate că aldosteronul reprezintă principalul hormon care

controlează resorbția renală a Na^+, aldosteronul exercită o *influență reglatoare slabă asupra natremiei.* Această situație paradoxală poate fi explicată în felul următor: când, sub influența aldosteronului, se intensifică reabsorbția Na^+ (vezi *Funcțiile rinichiului),* Na^+ antrenează după sine reabsorbția, prin osmoză a apei, urmată de creșterea volumului LEC (lichidului extracelular). Creșterea volumului LEC cu câteva procente mărește presiunea arterială, care intensifică rata filtrării glomerulare. Curgerea rapidă a lichidului prin tubii nefronului, ca urmare a volumului mare de filtrat format, va determina o pierdere masivă a apei și a Na^+, ceea ce reprezintă o anihilare (contrabalansare) a efectului aldosteronului asupra reabsorbției excesive a Na^+ din tubii renali. Pe această cale se anulează efectul aldosteronului asupra concentrației Na din LEC. Deci, hiperaldosteronismul nu afectează semnificativ natremia. Din contră, *lipsa aldosteronului poate fi fatală* din cauza pierderilor masive de Na^+ pe cale renală, care antrenează după sine pierderea apei, ceea ce determină scăderea volemiei.

După cum s-a arătat mai sus, *sistemul ADH-sete,* reprezintă un sistem reglator al concentrației Na^+ (natremia) mult mai puternic comparativ cu sistemul feedback al aldosteronului asupra natremiei. La subiecți cu hiperaldosteronism, concentrația Na crește cu 2—3 mEq/l peste normal, deci cu circa 1—2%.

Efectul aldosteronului asupra reabsorbției Na renal se reproduce și la nivelul glandelor sudoripare, salivare, gastrice și intestinale.

25.1.2.2. ALTE INFLUENȚE HORMONALE ASUPRA CONTROLULUI NATREMIEI

Angiotensina II. Intensifică reabsorbția NaCl și a apei, acționând direct asupra tubului contort proximal. Datorită vasconstricției arteriolei aferente, diminuează presiunea în capilarele peritubulare, ceea ce reprezintă o forță care intensifică reabsorbția apei și a Na^+ (v. *Rolul presiunii capătului venos al capilarului asupra reabsorbției lichidului interstițial).* De asemenea, angiotensina II controlează natremia și în mod indirect, și anume, prin stimularea centrului setei și a secreției ADH-ului.

Corpusculii lui Stannius, care se găsesc numai la pești osoși, *îndeplinesc rolul aparatului juxtaglomerular* de la mamifere.

Peptidul atrial natriuretic *(PAN),* secretat de atrii în urma întinderii fibrelor atriale induse de creșterea presiunii în sistemul circulator de joasă presiune, intensifică rata filtrării glomerulare *(RFG),* diminuează reabsorbția apei și a Na în tubul proximal, ducând la creșterea diurezei, deci la pierderea apei și a sodiului din organism.

ANP poate afecta natremia și hidremia în mod indirect, prin inhibarea secreției ADH, angiotensinei și aldosteronului.

Glucocorticoizii stimulează reabsorbția Na^+ și eliminarea K^+, favorizând filtrarea glomerulară și inhibarea reabsorbției apei. În acest mod se poate explica efectul diuretic al glucocorticoizilor.

Hormonii medulosuprarenalieni, în doze mici, intensifică RFG și, prin intermediul ACTH, stimulează secreția de glucocorticoizi, care intensifică reabsorbția Na^+.

Somatotropina reține Na, K și apa.

Insulina accentuează pierderile de Na și reține K intracelular.

Glucagonul crește eliminările renale de Na, K, Cl, fosfați.

Estrogenii manifestă un efect de retenție hidrosodică, iar progesteronul are efect natriuretic.

Testosteronul reține Na, iar în doze mari și K.

25.1.3. REGLAREA CONCENTRAȚIEI IONULUI DE POTASIU

Reglarea concentrației ionilor de K prezintă o importanță deosebită, deoarece modificări mici ale potasemiei, pot altera intens funcția SN și a miocardului. Valorile normale ale potasemiei se situează în jurul cifrei de 4,5 mEq/1 cu oscilații de $\pm$0,3 mEq/l.

Reglarea concentrației K^+ se realizează prin intervenția a 2 factori reglatori majori: *1) efectul direct* al creșterii K^+ din LEC, care intensifică secreția K^+ la nivelul tubilor renali și *2) efectul aldosteronului asupra secreției* K^+.

Efectul direct al concentrației K^+ asupra secreției tubulare. K^+ se secretă în lichidul tubular în porțiunea terminală a tubului contort distal și în tubul colector cortical. Secreția este cuplată cu transportul activ al Na^+ la nivelul membranei bazolaterale a epiteliului tubular, K^+ fiind transportat în sens invers față de Na^+ (v. fig. 344). De asemenea, transportul pasiv al Na din lumenul tubular în celula tubulară determină creșterea electronegativității, din lumenul tubular, care poate ajunge la valori de —70 mV. Electronegativitatea reprezintă o forță de secreție pasivă a K^+ în lumenul tubilor.

Rata de transport a K^+ în lumenul tubului depinde, în mare parte, de concentrația K^+ din lichidul interstițial renal, lichid care reprezintă o parte a LEC. Deci, ca urmare a creșterii K^+ din LEC secreția lui la nivelul tubilor va fi intensificată, ceea ce va contribui la normalizarea concentrației K^+ din LEC.

Efectul aldosteronului asupra secreției tubulare. Aldosteronul intensifică nu numai reabsorbția Na^+ la nivelul porțiunii terminale a tubului contort distal și colector cortical, ci intensifică concomitent și secreția K^+ în zonele indicate. De exemplu, creșterea concentrației aldosteronului de 5 ori intensifică de 3 ori excreția K^+.

Se consideră că secreția K^+, controlată de aldosteron, reprezintă un proces secundar al efectului aldosteronului asupra reabsorbției Na^+. Deci, cu cât reabsorbția Na^+ va fi mai mare, cu atât și secreția de K^+ va fi mai mare.

Reglarea concentrației K^+ prin aldosteron reprezintă un mecanism feedback negativ: creșterea concentrației K^+ din LEC stimulează secreția de aldosteron care, prin intensificarea secreției K^+ la nivelul tubilor renali, va reduce concentrația K^+ la valori normale.

În hiperaldosteronismul primar concentrația K^+ din LEC scade, ceea ce poate cauza instalarea de paralizii din cauza imposibilității conducerii nervoase. În boala Addison, ca urmare a deficitului de aldosteron, potasemia crește, ceea ce poate determina blocarea activității cardiace (inhibiția potasică).

Alți factori care afectează concentrația ionilor de K. Printre factorii care pot afecta concentrația K^+ din LEC, se numără: *1) concen-*

trația ionilor de H^+, deoarece H^+ intră în competiție cu K^+ în procesul secreției tubulare; *2) concentrația* Na^+ *extracelular,* deoarece resorbția Na^+ este cuplată cu secreția K^+. Totuși, efectul acestor factori este mult mai redus comparativ cu nivelul potasemiei sau al concentrației aldosteronului.

Efectul altor hormoni asupra reglării potasemiei a fost tratat la reglarea natremiei.

25.1.4. ROLUL IONILOR DE CALCIU

Calciul este prezent în natură în cantități abundente. De aceea, nu este surprinzător faptul că sub formă ionizată (Ca^{2+}) el joacă un rol important în regnul vegetal și animal, începând cu protozoarele și terminând cu omul. Ca^{2+} face legătura între semnalele electrice și chimice, care acționează pe membrana celulei, cu sistemele biochimice din interiorul celulei. În felul acesta el îndeplinește funcția unui *mesager*. La nivel intracelular, Ca^{2+} se combină cu moleculele receptoare, prin care activează proteinkinazele. Aceasta declanșează reacții biochimice care, în funcție de tipul celulelor, determină fenomene de *contracție, secreție* sau *diviziune*.

Calciul din compartimentul extracelular este esențial pentru *coagularea sângelui* și *menținerea funcțiilor membranei*. Calciul reprezintă mineralul de bază care *intră în alcătuirea oaselor* și dinților, având rol plastic și reglator.

Când concentrația Ca^{2+} din LEC scade, excitabilitatea membranei celulare crește în așa măsură, încât pragul de excitare al țesuturilor poate fi coborât aproape de valoarea potențialului de repaus. Aceasta poate declanșa contracții spontane, involuntare, ale mușchilor, numite *tetanii*. Spasmul laringeal și contracția mușchilor respiratorii pot compromite respirația. Hipocalcemia accentuată poate determina apariția contracțiilor musculare mai extinse și convulsii. În caz de hipercalcemie, sărurile de calciu pot precipita din cauza solubilității lor reduse la *p*H-ul fiziologic, determinând formarea calculilor, în special renali, dar și pe traseul altor conducte (inclusiv ale glandelor salivare).

25.1.5. REPARTIȚIA Ca ÎN ORGANISM

Organismul uman adult conține circa *1 kg de Ca* (1750 g, după Schaffner), din care circa *99%* este fixat *în oase*, cu precădere sub formă de cristale de hidroxiapatită, iar o cantitate de circa 1% (1,2 g) se află *în LEC*, cuprinzând sângele și lichidul din spațiul interstițial.

Țesutul osos, în afara funcției de susținere și de rezistență, îndeplinește, în privința metabolismului calciului, și rolul unui *imens rezervor* al sărurilor de calciu. Zilnic, circa 600 mg Ca din mineralele osoase sunt schimbabile cu LEC. Majoritatea acestor schimburi reflectă procesele de resorbție (demineralizare) și de refacere (mineralizare), care au loc continuu în timpul remodelărilor osoase, iar o altă parte reprezintă schimburile cu „fondul de schimb" („exchangeable"). Fon-

dul de schimb al calciului este reprezentat, într-o mică măsură, de fondul care se află în toate celulele, în special, cele foarte permeabile, cum sunt celulele hepatice și ale tubului digestiv; majoritatea calciului de schimb se află în os, unde reprezintă 0,4—1% din totalul calciului din oase. El este depus sub forma unor săruri ușor mobilizabile.

Calciul „schimbabil" din organism, acționează ca un *sistem tampon* în vederea menținerii concentrației Ca^{2+} din LEC.

În țesuturile moi, Ca^{2+} este legat de proteinele din reticulul, endoplasmic neted, mitocondrii și alte organite celulare.

Transportul calciului în aceste organite, care se realizează cu consum de energie, și membrana celulară, menține concentrația Ca liber din citosol la valori foarte scăzute (0,1—1 μM). Concentrația Ca din citosol poate crește de peste 1 000 ori în urma modificărilor mici ale permeabilității membranei celulare, sau modificarea afinității proteinelor organitelor celulare față de Ca. Rapiditatea și amplitudinea modificărilor Ca^{2+} din citosol reprezintă un semnal biologic, care declanșează procesele biologice specifice (contracția, secreția etc.).

Concentrația Ca din lichidul interstițial este de circa 1,5 mmol/l. La acest nivel, Ca^{2+} *se află sub formă liberă (ionizată)* și sub formă de *complecși* de citrați, lactați și fosfați. Forma liberă și cea de complecși străbate cu ușurință membranele capilare, intrând în echilibru cu Ca plasmatic.

În plasmă, concentrația Ca este de circa două ori mai mare decât în lichidul interstițial, deoarece Ca se leagă intens de proteinele plasmatice, care sunt în concentrație mult mai mare decât în lichidul interstițial. Circa 40% din cantitatea totală de Ca plasmatic se află în combinație cu proteinele, care nu sunt difuzabile, deci, nu vor filtra la nivelul glomerular.

Concentrația calciului plasmatic *(calcemia)* este de circa 10 mg/100 ml sânge (5 mEq/l sau 2,07—2,42 mmol/litru), dar *numai forma ionizată este supusă unui reglaj foarte riguros,* care asigură oscilațiile minime ale calcemiei (9—10 mg/100 ml sânge).

25.1.6. ECHILIBRUL CALCIULUI

Menținerea concentrației normale a calciului plasmatic (calcemia) este asigurată de echilibrul dintre asbsorbția Ca la nivelul intestinului și excreția lui prin urină, materii fecale, sudoare, secreția de lapte și depozitarea sau mobilizarea lui din oase (fig. 372). Cu excepția lactației și a sarcinii, devierile calcemiei reflectă modificările în special ale metabolismului calciului din oase.

Ingestia de Ca. Variază între 500—1 500 mg/zi, în special prin produsele lactate. Calciul absorbit la nivelul intestinului se schimbă cu fondul („pool") calciului din diverse compartimente și, în final, se pierde, în special, pe cale renală.

Absorbția Ca. Are loc cu precădere în ileon și jejun. Secrețiile gastrointestinale conțin cantități mari de Ca (300 mg), încât absorbția netă de Ca este de circa 100—200 mg/zi (400 absorbit-300 secretat), (v. fig. 372).

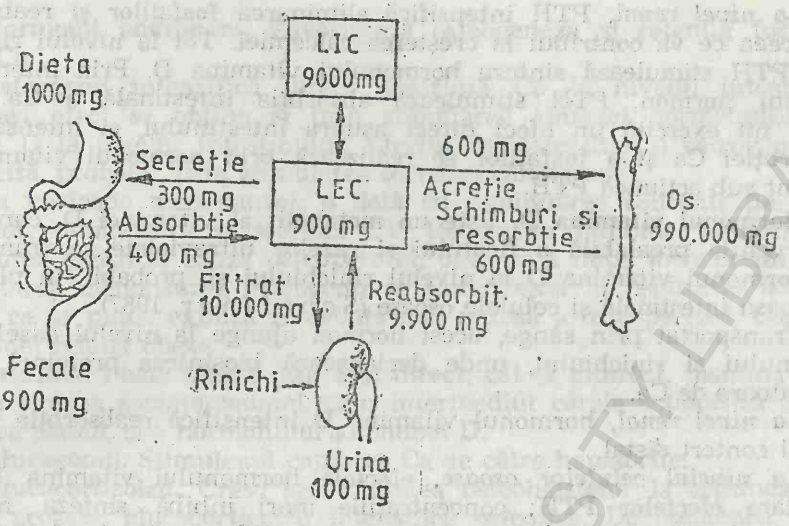


Fig. 372. Echilibrul zilnic al Ca la adult:
LIC — lichid intracelular; *LEC* — lichidul extracelular (după G o o d m a n).

La nivelul rinichiului, Ca ionic și sub formă de complecși (fără cel legat de proteine) se filtrează la nivelul glomerulului renal. Circa 98—99% din Ca filtrat (10 000 mg/zi) se reabsoarbe (9 900 mg/zi). Circa 2/3 din Ca^{2+} se resorb la nivelul tubului proximal, printr-un mecanism cuplat cu reabsorbția Na^{+}. La nivelul ansei Henle, reabsorbția Ca^{2+} este, de asemenea, cuplată cu reabsorbția Na^{+}. În tubul contort distal și colector, unde ajung circa 10% din ionii de Ca filtrați, reabsorbția Ca este independentă de reabsorbția Na^{+}. Acest transport activ este controlat hormonal.

25.1.7. CONTROLUL HOMEOSTAZIEI CALCIULUI

Homeostazia Ca sistemic este realizată prin *hormoni* și *substanțe hormon-like*, care controlează osteoliza și osteogeneza, acționând asupra sistemului osteoclaste/osteoblaste. În afara depozitelor de Ca, hormonii intervin și în reglarea absorbției intestinale și excreției renale a Ca. În cadrul acestui sistem reglator complex, rol major prezintă parathormonul (PTH), calcitonina (CT) și hormonul vitamina D (hormon D).

Parathormonul *(PTH)*. Are efect *hipercalcemiant*, care se exercită la trei nivele: *osos, intestinal, renal.*

La nivelul osului, PTH mobilizează sărurile fosfocalcice. Mobilizarea Ca din oase se realizează prin stimularea secreției substanțelor de cuplare (ex.: *prostaglandinele)*, care stimulează activitatea osteoclastelor, urmată de osteoliză. Concomitent se produce și o suprimare temporară a formării osului, prin care se împiedică încorporarea rapidă în os a Ca eliberat. Scăderea concentrației de PTH, intensifică sinteza materialului osos de către osteoblaste, ceea ce duce la hipocalcemie.

BCU CENTRALA UNIVERSITY LIBRARY

La nivel renal, PTH intensifică eliminarea fosfaților și reabsorbția Ca, ceea ce va contribui la creșterea calcemiei. Tot la nivelul rinichiului, PTH stimulează sinteza hormonului vitamina D. Prin intermediul acestui hormon, PTH stimulează absorbția intestinală a Ca. Deci, PTH nu exercită un efect direct asupra intestinului, ci intensificarea absorbției Ca și a fosfaților se realizează prin hormonul vitamina D, apărut sub acțiunea PTH.

Hormonul vitamina D. Este un metabolit al vitaminei D, care după intervenția prealabilă a ficatului și razelor ultraviolete se transformă în hormonul vitamina D la nivelul rinichiului și, probabil, în placentă, mucoasa intestinală și celulele osoase (S c h a f f n e r, 1987).

Transportat prin sânge, acest hormon ajunge la nivelul oaselor, intestinului și rinichiului, unde declanșează biosinteza proteinei transportatoare de Ca.

La nivel renal, hormonul vitamina D intensifică reabsorbția Ca din tubul contort distal.

La nivelul celulelor osoase, efectele hormonului vitamina D sunt similare efectelor PTH; concentrațiile mari inhibă sinteza matriței osoase de către osteoblaste, iar concentrațiile mici stimulează acest proces. În concentrații mari hormonul intensifică osteoliza, prin activarea secreției factorilor de cuplare, care activează osteoclastele. Deci, pare paradoxal faptul că prezența hormonului vitamina D este indispensabilă formării osului (lipsa lui determină *rahitismul*), cu toate că el activează osteoclastele. Se pare că mineralizarea osului se produce spontan, când concentrația Ca este adecvată. Hormonul vitamina D, prin intensificarea absorbției și reabsorbției Ca la nivelul intestinal și respectiv, renal, creează disponibilul optim de Ca.

Calcitonina *(CT).* Determină hipocalcemie prin inhibarea proliferării osteoclastelor și reducerea activității lor.

CT intensifică transportul Ca^{++} din citosol în mitocondrii, reticul endoplasmic neted și chiar în microzomi. La nivelul hepatocitelor, CT reduce activitatea Ca—Mg—ATP-azei din plasmalemă, prin care diminuează efluxul Ca din celulă.

Acțiunea CT asupra osteoblastelor este mai puțin cunoscută; probabil că, în anumite faze ale osteogenezei, CT exercită un efect stimulator.

La nivelul tubului contort proximal al nefronului, CT accelerează eliminarea Ca și a fosfaților prin inhibarea reabsorbției lor. La nivelul rinichiului, CT intensifică sinteza hormonului D.

CT acționează și la nivelul intestinului. Aportul Ca prin alimente nu este regulat și, de obicei, este sărac. Din această cauză apare necesară existența unui sistem reglator, care să permită o absorbție cât mai completă a Ca alimentar. Este posibil ca această funcție să fie îndeplinită indirect de CT. Acționând prin hormonii gastrointestinali, CT diminuează secrețiile gastrice, pancreatice și evacuarea gastrică. Deși încetinirea digestiei determină o diminuare a ratei de absorbție a Ca în unitatea de timp, CT asigură o absorbție mai bună a Ca din lumenul intestinal. La aceasta contribuie și efectul stimulator al CT asupra sintezei hormonului D la nivelul mucoasei intestinale. Fiind absorbit lent în sânge, mecanismul renal de excreție nu va fi activat, ceea ce va contribui la o mai bună depozitare a Ca în special în oase.

Hormonii androgeni. Favorizează osteogeneza și retenția fosforului și a Ca.

Estrogenii intensifică direct absorbția Ca la nivelul intestinului. Același efect se obține și prin stimularea sintezei hormonului vitamina D la nivelul intestinului. Efectul antiosteolitic al estrogenilor se exercită, probabil, prin stimularea secreției calcitoninei.

În perioada menopauzei, o dată cu diminuarea concentrației estrogenilor, diminuează și secreția CT. Reducerea inhibiției osteoclastelor ar putea constitui cauza *osteoporozei,* observată după menopauză. După instalarea menopauzei, estrogenii se sintetizează în țesuturile adipoase, ceea ce ar putea explica frecvența mai redusă a osteoporezei, observată la femei relativ obeze.

Insulina. Poate afecta osul atât direct, cât și indirect. Insulina intensifică sinteza somatomedinei, prin intermediul căreia acționează STH-ul asupra osului, și a hormonului vitaminei D.

Glucagonul. Stimulează captarea Ca de către hepatocite.

Glucocorticoizii. Cresc sensibilitatea osteoblastelor la acțiunea PTH. Prin aceasta, glucocorticoizii intensifică osteoliza. De asemenea, glucocorticoizii diminuează absorbția Ca la nivelul intestinului și intensifică excreția renală a Ca.

Stomatotropina. Intensifică absorbția Ca la nivelul intestinului, efect mediat, probabil, prin intensificarea sintezei somatomedinenelor.

Hormonii tiroidieni. Intensifică osteoliza, prin stimularea osteoclastelor. În acest mod se explică hipercalcemia observată la hipertiroidieni. Hormonii tiroidieni intensifică, însă, și pierderile de Ca prin materiile fecale, deoarece, ca urmare a hipercalcemiei, diminuează concentrația de PTH și a hormonului vitamina D, ceea ce determină diminuarea absorbției Ca la nivelul tubului digestiv.

•

La pești, în reglarea calcemiei intervin *corpusculii lui Stannius,* care secretă un hormon hipocalcemiant.

Cu toată multitudinea factorilor reglatori, care intervin în menținerea homeostaziei acestui element vital, pot apărea dereglări ale metabolismului Ca, cu consecințe grave (tetanie, osteoporoză etc.).

Reglarea concentrației ionilor de Mg. Reglarea extracelulară a concentrației Mg^{++} se face, cu precădere, prin intermediul rinichiului, unde el se reabsoarbe în toate segmentele tubulare. Creșterea concentrației Mg^{++} diminuează absorbția renală, în special la nivelul segmentului gros al ansei Henle, prin care excesul de Mg va fi eliminat renal, și invers, în cazul concentrațiilor mici ale acestui ion din LEC, când rinichiul va reține o cantitate mai mare din Mg filtrat.

25.1.8. REGLAREA CONCENTRAȚIEI ANIONILOR DIN LEC

De regulă, concentrația totală a anionilor din mediul extracelular este reglată secundar prin aceleași mecanisme, care reglează cationii. Astfel, o dată cu absorbția Na^+ la nivelul tubilor renali, reabsorbție reglată de aldosteron, se creează o electronegativitate în interiorul tubului, care determină difuzia ionilor negativi prin membranele tubu-

lare, în vederea creării neutralității electrice. Totuși, în anumite situații, este necesară păstrarea unui anumit raport între diferiții anioni. De exemplu, când *p*H-ul extracelular scade, rinichiul reabsoarbe cantități mai mari de bicarbonat, care intervine în formarea sistemelor tampon, eliminând într-un grad mai mare clorurile; când *p*H-ul LEC devine foarte alcalin, ionii bicarbonați vor fi eliminați renal, iar cei de Cl se resorb în proporție mai mare.

Ionii fosfați sunt reglați, ca și ceilalți ioni, de către rinichi, Tm fiind de 0,1 mM fosfat/minut. Când cantitatea filtrată este sub valoarea transportului maxim, toată cantitatea va fi resorbită, și invers.

După cum s-a arătat la reglarea calcemiei, PTH și CT joacă un rol major în reglarea fosfatemiei. Prin osteoresorbție, PTH „tamponează" mari cantități de fosfați circulanți din LEC. În al doilea rând, PTH scade Tm al rinichiului pentru fosfați, ceea ce determină eliminarea mai accentuată a fosfaților.

25.2. REGLAREA APEI CORPORALE

Apa corporală se repartizează în diferite compartimente, între care există schimburi continui (fig. 373). Dintre acestea, amintim compartimentul extracelular (20% din masa corporală) în care intră *plasma sanguină* (5%) și *apa interstițială* (15%), care cuprinde limfa, apa intercelulară și alte lichide, ca cele sinovial, cefalorahidian, umoarea apoasă etc.

Al doilea compartiment mare este cel al *apei intercelulare* (40%), adică apa fixată pe interiorul membranei celulare și proteinele celulare, precum și cea care reprezintă solventul intracelular, fiind sediul tuturor proceselor metabolice.

Echilibrul hidric este asigurat de *aportul exogen* de apă (cca 2 500 ml) și endogen (350 ml/zi) și de *eliminările* ei pe diverse căi: *1)* tubul digestiv (50—200 ml); *2)* prin evaporarea insensibilă prin piele (perspirație) (350—700 ml); *3)* prin transpirație (50—400 ml); *4)* prin plămâni (350—400 ml); *5)* prin urină (1—1,5 l/zi) (fig. 374). Cifrele indicate reprezintă valori în condiții de activitate moderată și în zona termică neutră. În condiții de temperatură înaltă se pot pierde circa 3,5 l apă/

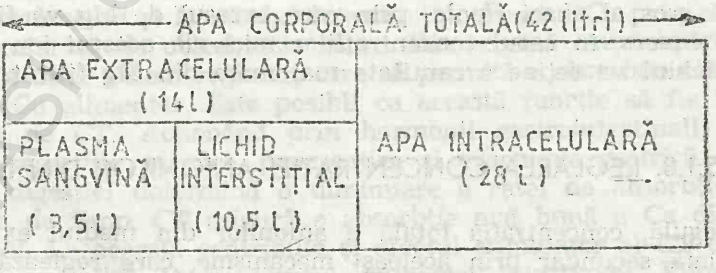


Fig. 373. Repartizarea apei corporale și valorile diferitelor compartimente, la un bărbat adult, la care apa formează 60% din greutatea corporală (după G o o d m a n).

oră prin transpirație. Efortul fizic intensifică pierderile de apă pe cale respiratorie și prin piele, datorită creșterii temperaturii corpului.

Deoarece Na^+ și Cl^- sunt cei mai abundenți solviți osmotic activi din LEC, iar concentrația Cl^- (cum a reieșit din cele expuse mai sus) este controlată secundar de mecanismele care reglează natremia, putem afirma că concentrația Na^+ din LEC reprezintă unul din cei mai importanți factori, care determină volumul LEC. De asemenea, factorii care reglează natremia, reprezintă în același timp, și mecanismele majore, care controlează LEC. Există, totuși, mecanisme de control a volumului de apă (creșterea volumului inhibă secreția de ADH, iar scăderea volumului LEC, intensifică secreția de ADH), independente într-o oarecare măsură de controlul natremiei.

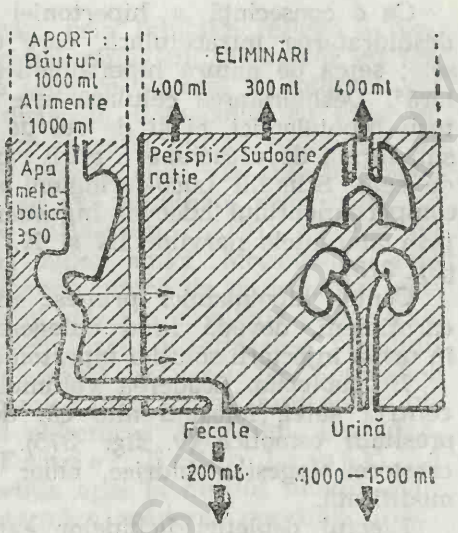


Fig. 374. Echilibrul hidric.

25.2.1. ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN REGLAREA ECHILIBRULUI HIDRIC

Hipotalamusul reglează echilibrul hidric prin două căi separate: *1)* prin crearea senzației de sete, care duce la ingestia de apă și *2)* prin controlul excreției de apă prin urină.

Setea. Reprezintă un mecanism reglator al presiunii osmotice a mediului intern. Centrul setei este localizat în hipotalamusul anterior, latero-caudal față de nucleul supraoptic. Stimularea electrică a acestei zone, la capre, declanșează reacția de sete și necesitatea de a bea; ingestia hidrică persistă în tot timpul stimulării și poate fi repetată de multe ori.

Leziunile centrului setei determină diminuarea sau abolirea senzației de sete *(adipsia)* și a consumului de lichide.

Stimularea centrului setei se face pe două căi independente: una determinată de hipertonia osmotică a lichidelor organismului, și cealaltă, de scăderea volumului lichidelor extracelulare (hipovolemie).

Hipertonia osmotică. Injectarea unor soluții hipertone de NaCl în centrul setei produce polidipsie intensă, care poate ajunge până la intoxicare cu apă. Creșterea presiunii osmotice a lichidelor circulante este semnalizată de *osmoreceptorii lui Verney,* localizați la nivelul hipotalamusului, care declanșează senzația de sete. Osmoreceptorii (osmosodiu-receptori) sunt localizați și în circulația porthepatică, care intervin înaintea celor centrali.

Ca o consecință a hipertoniei lichidului extracelular, se produce deshidratarea intracelulară, care contribuie la formarea senzației de sete; setea de natură hipersomotică este denumită și „sete intracelulară". Deshidratarea celulară este percepută nu numai de osmoreceptorii hipotalamici, ci și de cei de la nivelul mucoasei buco-faringiene sub formă de uscăciune a gurii care, obișnuit, este asociată cu senzația de sete. Stimulii buco-faringieni sunt considerați a fi declanșatori ai comportamentului adecvat ingestiei de lichide, participând la aceasta prin aferențele nervilor IX și X, ce vor activa, în final, centrul setei (fig. 375).

Centrii hipotalamici primesc informații și de la chematoreceptorii carotidieni, dovadă fiind culegerea biopotențialelor din centrii setei în urma injectării soluției hipertonice în carotidă.

Hipovolemia. Scăderea volumului lichidului extracelular stimulează centrul setei, folosind alte căi decât cele folosite în cazul creșterii presiunii osmotice (v. fig. 375). De exemplu, hemoragia determină creșterea ingestiei hidrice, chiar dacă osmolalitatea plasmei nu este modificată.

Efectul depleției lichidelor extracelulare asupra setei este mediat de *sistemul renină-angiotensină*. Se admite că hipovolemia determină descărcarea de renină, care, prin acțiune asupra angiotensinogenului plasmatic, generează angiotensina I și apoi angiotensina II, substanță care reacționează asupra unei arii receptoare diencefalice *(organul subfornical),* stimulând, prin această arie, centrul setei (F i t z s i m o n s).

Angiotensina acționează, de asemenea, și asupra organului vasculosum al lamei terminale, intensificând secreția de ADH.

Blocanții angiotensinei nu blochează complet setea ca răspuns la hipovolemie, ceea ce dovedește că baroreceptorii din cord și vase sunt, de asemenea, implicați.

Senzația de sete dispare în leziuni diencefalice, dar și în stări de alterare a cunoștinței sau de depresiune, ceea ce dovedește și implicarea altor factori în comportamentul setei, cum ar fi cei psihici.

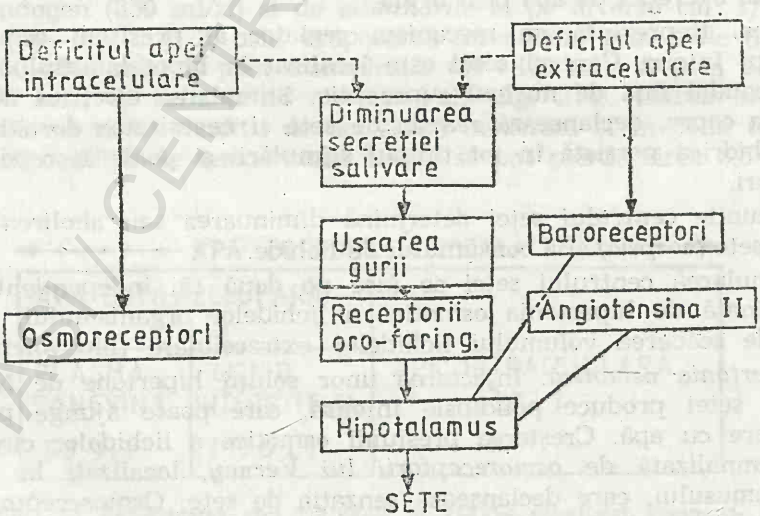


Fig. 375. Producerea senzației de sete.

Oprirea ingestiei hidrice se realizează prin inhibiție reflexă a centrului setei, atât prin stimuli buco-faringo-esofagieni (animalele cu fistulă esofagiană prezintă o dispariție a setei ce durează 15 minute), cât și prin stimuli gastrici, generați de distensia stomacului, cu efect de durată mare. În felul acesta se stopează ingestia hidrică exagerată, cu mult mai înainte de a se reface homeostazia hidrică prin absorbția apei.

Controlul hipotalamic al cantității de apă eliminată prin urină. Se realizează prin cantitatea de *hormon antidiuretic (ADH)* secretat de nucleii supraoptici și paraventriculari hipotalamici. Mecanismul este declanșat tot de *osmoreceptorii* și de *baroreceptorii* de pe traiectul aparatului circulator, îndeosebi cei din atriul stâng și circulația pulmonară.

Deshidratarea osmoreceptorilor, determinată de creșterea presiunii osmotice a lichidelor extracelulare, determină excitarea lor. Semnalele plecate de la osmoreceptori, sunt transmise prin tractul hipotalamo-hipofizar în neurohipofiză, determinând eliberarea ADH-ului. Deshidratarea intensifică și sinteza de ADH (Fender, Hefco, Lissák). La nivel renal ADH-ul intensifică reabsorbția apei la nivelul tubului contort distal și colector, ceea ce va determina scăderea presiunii osmotice a plasmei, deci revenirea la normal. Modificări de sens opus ale presiunii osmotice a mediului intern inhibă secreția de ADH, ceea ce duce la o poliurie temporară, până când excesul de apă este eliminat.

Excitarea volumreceptorilor (receptori de volum), inervați de nervul vag, inhibă secreția de ADH. Când scade volemia (hemoragii, deshidratare) presiunea sanguină scade, salvele de impulsuri de la volumreceptori diminuează, iar cantitățile de ADH, eliberate în circulație, cresc. În reglarea secreției de ADH se pare că recepeorii de volum joacă un rol mai important decât osmoreceptorii.

25.2.2. CONTROLUL VOLUMULUI SANGUIN

Mecanismele de bază care controlează volumul sangvin sunt, în esență, aceleași care controlează și presiunea arterială. Rinichiul reprezintă organul dominant implicat în controlul volemiei.

Creșterea volemiei determină: *1)* creșterea debitului cardiac și *2)* a presiunii arteriale. Aceste creșteri determină un efect profund asupra rinichiului, determinând pierderi de lichide corporale, urmate de revenirea volemiei la valori normale. Din contră, scăderea volemiei determină scăderea debitului cardiac și a presiunii arteriale, ceea ce va cauza diminuarea ratei filtrării glomerulare. Ca urmare, rinichiul va intensifica reabsorbția lichidelor, ceea ce va readuce volumul sanguin la valori apropiate de cele normale.

Rolul volumreceptorilor și a baroreceptorilor în controlul volemiei. *Volumreceptorii* sunt receptori de distensie, localizați în pereții atriali. Sunt considerați ca receptori de distensie din sistemul circulator de joasă presiune. Receptorii atriali și, probabil, din venele pulmonare, sunt implicați în reglarea volemiei.

În cazul hipovolemiei (hemoragii, deshidratare), presiunea sanguină scade, salvele de impulsuri de la volumreceptorii atriali și din venele pulmonare transmise prin nervul vag scad, ceea ce intensifică secreția de ADH, urmată de diminuarea pierderilor de apă pe cale renală. De asemenea, diminuarea salvelor nervoase, plecate din zona sinusului

carotidian și a arcului aortic, *intensifică* tonusul sistemului simpatic care, prin constricția arteriolei aferente, diminuează filtrarea renală. Creșterea tonusului sistemului simpatic determină eliberarea reninei, care, prin generarea în cele din urmă a angiotensinei II, determină 3 efecte: *1) crește presiunea arterială; 2) intensifică resorbția renală a Na+ și a apei* și *3) stimulează centrii setei.* Toate aceste efecte acționează în direcția corecției volemiei.

Receptorii atriali joacă, de asemenea, cel mai important rol în reglarea reflexă a presiunii la nivel pre- și postcapilar și determină o susținută vasoconstricție în teritoriul splanhnic. Creșterea rezistenței precapilare mărește volumul plasmatic, iar vasoconstricția intestinală trimite cantități importante în sânge în restul sistemului circulator. Toate aceste „reajustări" vasomotorii reflexe prezintă importanță în menținerea homeostazei cardio-vasculare.

O dată cu creșterea volumului sangvin are loc acumularea unei cantități mari de sânge în venele mari din zona toracică, care mărește presiunea sangvină intraatrială. Distensia atriilor excită volumreceptorii, iar semnalele plecate de la acești receptori și de la baroreceptori declanșează răspunsuri ce accelerează revenirea volumului sangvin la normal. În aceste condiții se produc următoarele acte reflexe: *1) semnalele nervoase simpatice renale sunt inhibate,* ceea ce determină o ușoară *intensificare* a eliminărilor renale; *2) secreția ADH diminuează,* ceea ce intensifică excreția renală de apă; *3)* datorită diminuării tonusului simpatic are loc *dilatația arteriolelor,* urmată de creșterea presiunii capilare și a filtrării la nivel capilar a lichidelor din vasele sangvine în spațiul interstițial. În cele din urmă, rinichiul va reuși să elimine excesul de apă.

Distensia atriilor declanșează eliberarea peptidului atrial natriuretic, care, acționând asupra rinichiului, ADH-ului și angiotensinei, va accentua diureza. În majoritatea cazurilor, actele declanșate de întinderea atriilor pot determina *revenirea volumului sanguin la valori normale* într-un interval de câteva ore. Figura 376 indică reglarea foarte exactă a volumului sangvin în situația ingestiei unor cantități mari de lichide, cu excepția cazurilor când ingestia hidrică nu acoperă pierderile inevitabile pe cale tegumentară și renală.

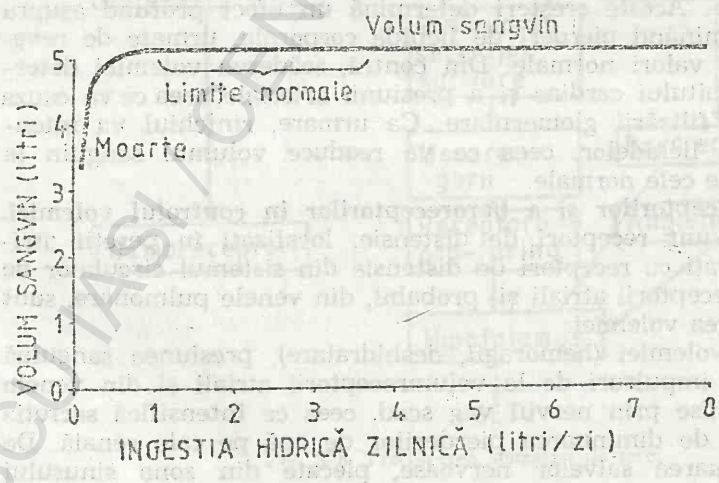


Fig. 376. Efectul variațiilor mari ale ingestiei hidrice asupra volemiei.

25.2.3. CONTROLUL VOLUMULUI LICHIDULUI INTERSTIȚIAL

Volumul lichidului interstițial este controlat simultan cu volumul sangvin *(volemia)*. Lichidul resorbit la nivelul tubului digestiv sau a rinichiului pătrunde inițial în sânge, după care este repartizat rapid între spațiile interstițiale și plasma sangvină. Lichidele nu vor rămâne în vasele sanguine până când spațiul interstițial va fi umplut corespunzător. De aici rezultă că nu se poate controla volumul sangvin fără controlul simultan și al volumului lichidului interstițial. Repartiția lichidului între plasma sanguină și spațiul interstițial poate suferi mari variații în funcție de caracteristicile fizice ale sistemului circulator și ale spațiilor interstițiale.

Relația care se stabilește între volumul lichidului interstițial și volumul sanguin este indicată în figura 377. Când se acumulează o cantitate suplimentară de lichid în spațiul interstițial, din cauza ingestiei hidrice mărite sau diminuării excreției renale, *circa 1/3—1/6 din lichidul suplimentar rămâne în plasma saguină*, atunci vând volumul interstițial este mic, determinând creșteri mari ale volumului sanguin. În cazul când volumul lichidului interstițial crește mult (peste 20—22 litri), cantitatea de lichid suplimentar, care va rămâne în sânge, va fi foarte redusă și aproape întreaga cantitate de lichid adițional va rămâne în spațiul interstițial. Aceasta se datorează faptului că presiunea din lichidul interstițial crește de la valori negative la valori pozitive. În aceste condiții, complianța spațiilor tisulare devine foarte mare, ceea ce permite înmagazinarea unei cantități de 20—40 litri de lichid, fără creșteri semnificative ale presiunii interstițiale.

Rezultă că, în aceste condiții, spațiul interstițial devine un rezervor de lichid în exces, lichid care a pătruns în organism. Aceasta determină *edeme*, dar acționează ca o supapă de „prea plin" pentru sistemul circulator. Acest mod de comportare este utilizat în practica medicală în

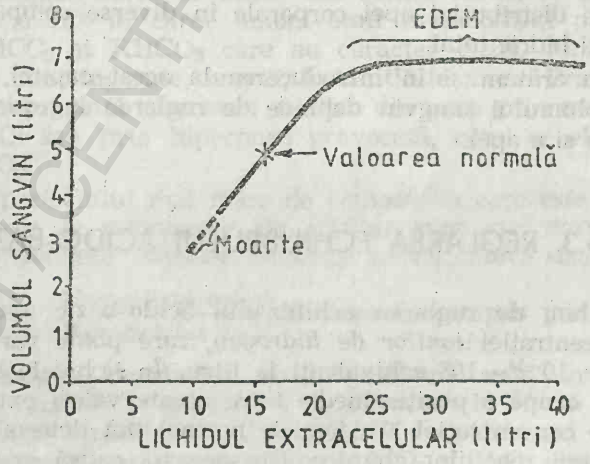


Fig. 377. Relația dintre lichidul interstițial și volumul sanguin.

vederea administrării, prin perfuzii intravenoase, a unor volume mari de lichide, fără a forța activitatea cardiacă.

Lichidul extracelular (plasma sangvină și lichidul interstițial) cuprinde circa 1/3 din totalul apei corporale (14 l). Apa se repartizează liber între compartimentul vascular și compartimentul interstițial, de regulă în proporție de 1 : 3. În unele stări patologice compartimentul interstițial devine exagerat de mare, putând apărea edem considerabil.

Factorii majori care controlează distribuția apei, sunt reprezentați de *proteinele plasmatice,* în special de albumine, și de *presiunea intracapilară; permeabilitatea capilară și presiunea coloidosmotică a lichidului interstițial* intervin, de asemenea, în controlul repartiției apei.

Se pare că volumul lichidului interstițial nu este reglat direct, ci indirect, prin controlul presiunii, compoziției și volumul compartimentului vascular.

25.2.4. CONTROLUL VOLUMULUI LICHIDULUI INTRACELULAR

Volumul lichidului extracelular și intracelular este, de asemenea, determinat de conținutul solviților. Membranele celulare, cu unele excepții ale tubilor renali, sunt ușor permeabile pentru apă. Mișcarea netă a apei, în interiorul sau în afara celulei, este determinată de gradientul osmotic. Deplasarea apei prin osmoză, nu *depinde* de tipul de solvit, ci *de numărul* particulelor *(osmoliților)* de o parte și de cealaltă a membranei celulare. Compoziția solviților de o parte și de cealaltă a membranei celulare este diferită și depinde de proprietățile membranei.

Plasma sangvină se află în echilibru osmotic cu lichidul intra- și extracelular. Deoarece ionul de Na contribuie în cea mai mare măsură la reglarea osmolalității plasmei, și deoarece el este în mare parte exclus din compartimentul intracelular (concentrația lui intracelulară este foarte redusă), variația echilibrului sodiului poate determina modificarea atât a distribuției apei corporale în diverse compartimente, cât și a volumului hidric total.

După cum arătam și în introducerea la acest capitol, reglarea homeostaziei volumului sangvin depinde de reglarea ingestiei și excreției ionului de Na și a apei.

25.3. REGLAREA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Când vorbim de reglarea echilibrului acido-bazic avem în vedere reglarea concentrației *ionilor de hidrogen,* care poate varia, în diferite condiții, între 10^{-14}—10^{0} echivalenți la litru. În lichidele biologice, concentrația H^+ ocupă o poziție medie între aceste valori extreme. Modificări mici ale concentrației H^+ față de normal pot determina modificări mari ale vitezei reacțiilor chimice. Din această cauză, reglarea concentrației ionilor de H reprezintă unul dintre aspectele cele mai importante ale homeostaziei mediului intern.

Concentrația ionilor de H se exprimă prin simbolul *p*H, care rezultă din următoarea formulă:

$$pH = 10 \text{ g } \frac{1}{\text{conc. } H^+} = -\log \text{ conc. } H^+$$

*p*H-ul normal al sângelui arterial este de 7,4, iar al sângelui venos sau al lichidului interstițial este de 7,35, datorită excesului de CO_2 din aceste lichide, din care rezultă H_2CO_3. Limita inferioară a pH-ului, la care un subiect poate trăi mai multe ore, este de 6,8, iar cea superioară se situează în jurul valorii de 8.

Pentru a preveni *acidoza* (*p*H sub 7,4) sau *alcaloza* (*p*H peste 7,4), organismul dispune de câteva sisteme de control: *1)* sistemele tampon din lichidele corporale, care reacționează cu acizi sau baze în fracțiuni de secundă, evitând modificarea reacției; *2)* creșterea concentrației H^+ stimulează centrul respirator care, prin modificarea *ventilației pulmonare*, va readuce concentrația H^+ la normal într-un interval de 1—15 minute; *3)* modificarea concentrației H^+ determină excreția prin rinichi a unei urini acide sau alcaline, prin care se ajustează *p*H-ul mediului intern. Rinichiul, deși constituie unul dintre cele mai puternice sisteme de reglare a *p*H-ului, necesită un interval de multe minute până la câteva zile pentru a readuce *p*H-ul la normal.

25.3.1. SISTEMELE TAMPON DIN SÂNGE

Aceste sisteme sunt formate dintr-un acid slab și o sare a acidului respectiv, sau alte substanțe cu rol de a evita modificarea pH-ului. *În organism, există pericol* mai mare *de acidoză*, datorită HCl, acidului acetic, lactic, fosfatului acid de sodiu, acizilor acetoacetic și beta-hidroxibutiric, CO_2 etc. Un om produce în 24 ore o cantitate de CO_2 echivalentă cu puterea de neutralizare a unui litru de HCl 10 N. Fructele reprezintă principala sursă de alcali. Ele conțin săruri de acizi organici slabi de Na^+ și K^+ ai căror anioni sunt metabolizați până la CO_2, generând $NaHCO_3$ și $KHCO_3$ care au caracter bazic. $NaHCO_3$ și alte săruri alcaline sunt ingerate, uneori, în cantitate mare. Principala sursă de alcaloză o reprezintă pierderea acizilor din corp prin evacuarea prin vomitare a HCl sau prin hiperpnee provocată, când se elimină cantități mari de CO_2.

Din cauza pericolului mai mare de acidoză, la care este supus organismul, sistemele de tamponare ale acizilor sunt mai dezvoltate comparativ cu „tamponarea" bazelor. În sânge există câteva sisteme tampon:

$\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$; $\frac{H_2PO_4^-}{HPO_4^{--}}$; $\frac{\text{Hemoglobină redusă}}{\text{Hemoglobinat de K}}$ și sistemul tampon proteic.

Sistemul tampon bicarbonat. Acidul carbonic este un acid foarte slab, din două motive: *1)* gradul lui de disociere în H^+ și HCO_3^- este slab în comparație cu alți acizi; *2)* circa 399 de părți acid carbonic din 400 părți disociază aproape instantaneu în CO_2 și H_2O, obținându-se, în cele din urmă, o concentrație mare de CO_2 solvit și o concentrație redusă de acid.

Dacă în organism ar pătrunde un acid puternic, de exemplu HCl, va avea loc următoarea reacție: $HCl + NaHCO_2^- \rightarrow H_2CO_3 + NaCl$. Se observă că un acid puternic (HCl) a fost transformat într-un acid foarte slab (H_2CO_3), încât *p*H-ul scade foarte puțin.

Dacă pătrund baze puternice, va avea loc reacția: $NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3^- + H_2O$. Și în acest caz ionii OH^- de la NaOH se combină cu H^+ de la H_2CO_3, dând naștere unei molecule de apă. Deci, s-a consumat o cantitate echivalentă de H_2CO_3, care fiind un acid slab, nu va determina o creștere semnificativă a *p*H-ului.

Rolul bicarbonatului de sodiu poate fi suplinit de oricare alt bicarbonat. La nivelul intracelular, unde Na se găsește în cantitate redusă, ionii bicarbonați provin cu precădere din bicarbonați de K și Mg.

Sistemul tampon fosfat. Acționează în aceeași manieră ca și tamponul bicarbonat. Dacă se adaugă un acid puternic, cum este HCl, are loc următoarea reacție: $HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$. În acest mod, dintr-un acid puternic (HCl) a rezultat un acid slab (NaH_2PO_4), ceea ce va determina o slabă modificare a pH-ului. Dacă se adaugă o bază puternică (NaOH), va avea loc reacția: $NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$. Și în acest caz, o bază puternică a fost transformată într-o bază foarte slabă (Na_2HPO_4), ceea ce va determina o creștere redusă a *p*H-ului.

Concentrația sistemului tampon fosfat în lichidele extracelulare este de numai 1/12 din concentrația sistemului bicarbonat, din care cauză puterea lui totală de tamponare este mai redusă.

Acest sistem tampon este foarte important la nivelul lichidului din tubii renali și în lichidele intracelulare, unde concentrația lui este mai mare decât în lichidele extracelulare.

Sistemul tampon proteic. Este considerat cel mai puternic sistem tampon din organism. Circa 3/4 din totalul sistemelor tampon, din care majoritatea revin proteinelor, se află în interiorul celulelor, locul unde apar majoritatea produșilor care tind de a modifica *p*H-ul. Valoarea normală a *p*H-ului, la nivel intracelular, oscilează între 6—7,4, în funcție de tipul de celule.

Proteinele operează în aceeași manieră ca și celelalte sisteme tampon. Ele sunt substanțe amfotere, putându-se comporta ca acizi sau baze, în funcție de *p*H-ul mediului.

Modul de intervenție al hemoglobinei în menținerea *p*H-ului sangvin a fost expus la transportul CO_2 *(fenomenul de mebrană* a lui Hamburger).

25.3.2. REGLAREA *p*H-ULUI PE CALE RESPIRATORIE

Având posibilitatea de a elimina excesul de CO_2, plămânul intervine în reglarea *p*H-ului lichidelor biologice.

CO_2 se formează continuu în corp datorită proceselor metabolice intracelulare. El difuzează în lichidul interstițial și apoi în sânge prin care este transportat la plămâni, de unde va fi eliminat în atmosferă în urma ventilației pulmonare. Datorită capacității H^+ de a acționa direct asupra centrului respirator bulbar, aparatul respirator acționează ca un sistem feedback de control a concentrației ionilor de H^+.

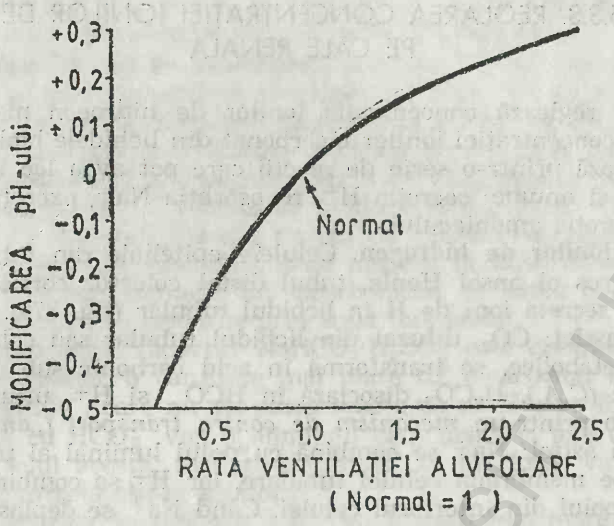


Fig. 378. Modificările aproximative ale *p*H-ului prin modificarea ratei de ventilație a plămânilor.

Scăderea *p*h-ului de la 7,4 la 6,8 (valoarea cea mai acidă posibilă observată la om) intensifică ventilația pulmonară de 4—5 ori. Ca urmare, are loc eliminarea excesului de CO_2, ceea ce duce la creșterea *p*H-ului. Invers, creșterea *p*H-ului scade ventilația pulmonară la 50—75% față de normal, prin deprimarea centrului respirator, ceea ce determină creșterea concentrației H^+.

Totuși, aparatul respirator singur nu poate readuce concentrația ionilor de H^+ la *p*H 7,4 deoarece, prin revenirea *p*H-ului spre 7,4, dispare stimulul care a determinat modificarea ratei respiratorii. Obișnuit, eficacitatea aparatului respirator în reglarea *p*H-ului este de circa 50—75%. Cu alte cuvinte, dacă *p*H-ul va scădea brusc de la 7,4 la 6,8, aparatul respirator va readuce *p*H-ul numai la valoarea de circa 7,2—7,3 într-un interval de 3—12 minute.

Reglarea *p*H-ului pe calea respiratorie constituie un sistem tampon fiziologic, având aceeași importanță ca și sistemele chimice discutate anterior. Puterea de „tamponare" a aparatului respirator poate depăși de două ori puterea sistemelor chimice. După cum se observă din figura 378, dublând frecvența respiratorie, *p*H-ul crește cu 0,23 (de la 7,40 la 7,63). Dacă frecvența respiratorie se reduce la 1/4, *p*H-ul poate să scadă de la 7,40 la 6,95. Deoarece ventilația pulmonară poate fi redusă la zero sau crescută de circa 15 ori față de normal, putem înțelege cât de mult se poate modifica *p*H-ul numai prin modificarea activității aparatului respirator.

Animalele acvatice, care respiră prin branhii, prezintă P_{CO_2} de peste 10 ori mai mică comparativ cu mamiferele terestre. CO_2 are o solubilitate în apă mai mare decât O_2, din care cauză diferența dintre CO_2 din sânge și apă este redusă. Din această cauză animalele cu respirație branhială nu-și pot modifica *p*H-ul prin modificarea ventilației. La aceste animale *p*H-ul este reglat, printre altele, prin „ajustarea" schimburilor ionice.

25.3.3. REGLAREA CONCENTRAȚIEI IONILOR DE H PE CALE RENALĂ

Rinichiul reglează concentrația ionilor de hidrogen mai ales prin modificarea concentrației ionilor bicarbonat din lichidele biologice. Aceasta se realizează printr-o serie de reacții care pot avea loc la nivelul tubilor renali, și anume: secreția H^+, reabsorbția Na^+, excreția ionilor bicarbonat, secreția amoniacului.

Secreția ionilor de hidrogen. Celulele epiteliale din tubii proximali, segmentul gros al ansei Henla, tubul distal colector cortical și canalul colector pot secreta ioni de H în lichidul tubular (fig. 379). Secreția H^+ se produce astfel: CO_2, difuzat din lichidul tubular sau cel rezultat din procesele metabolice, se transformă în acid carbonic sub acțiunea carboanhidrazei *(C.A.)*. H_2CO_3 disociază în HCO și H^+, ultimul fiind secretat în tub printr-un *mecanism de contra transport („antiport")*, care se realizează astfel: Na^+ se combină cu polul luminal al proteinei purtătoare de pe membrana celulei tubulare, iar H^+ se combină cu aceeași proteină la polul din interiorul celulei. Când Na^+ se deplasează în interiorul celulei, ca urmare a gradientului său de concentrație, se generează energie folosită la transportul H^+ în direcție opusă (contra transport), care poate avea loc și împotriva gradientului de concentrație a H^+.

Circa 84% din totalul H^+ sunt secretați în tubul contort proximal, unde partea luminală a platoului striat al celulelor tubulare conține cantități mari de *carboanhidrază*, care catalizează disocierea H_2CO_3 în HCO_3 și H^+, ultimul fiind secretat în lumenul tubului. Procesul de secreție a H^+ poate continua până când *p*H-ul lichidului tubular din tubul colector ajunge la 4,5.

După cum rezultă din figura 379, pentru fiecare H^+ secretat se resoarbe un ion de Na, care va reface $NaHCO_3$, în lichidul extracelular.

Reglarea secreției H^+. Este determinată de concentrația CO_2 din LEC. Toți factorii care intensifică creșterea concentrației CO_2, cum ar fi intensificarea proceselor metabolice sau diminuarea ventilației pulmonare,

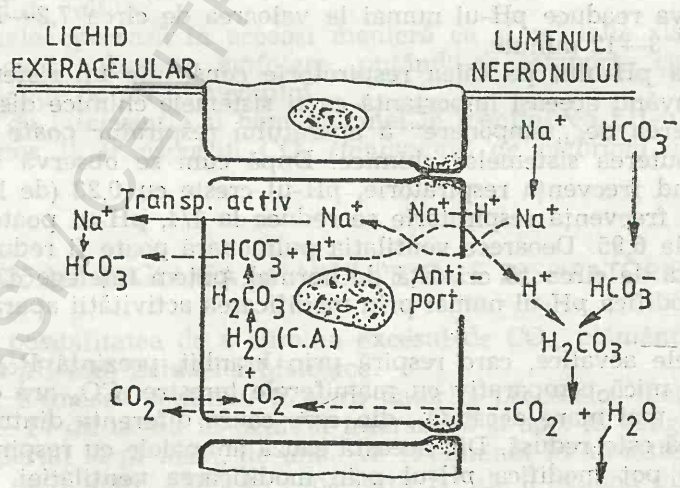


Fig. 379. Reacțiile chimice care determină secreția H^-, urmată de resorbția HCO_3^-: *C.A.* — carboanhidraza.

intensifică secreția H^+, și invers. În situațiile concentrațiilor normale ale CO_2, se secretă o cantitate de circa 4,5 mM H^+/minut.

Reabsorbția ionilor de bicarbonat. Ionii de HCO_3^- din lichidul tubular trec greu prin membrana celulară deoarece, pe de o parte, membrana este relativ impermeabilă pentru acești ioni, iar pe de altă parte, ionii HCO_3^- prezintă o încărcare electrică ce respinge pătrunderea lor în celulă. Reabsorbția are loc sub formă de CO_2, pentru care membrana este foarte permeabilă. Procesul se produce astfel: ionii de H^+ secretați se combină în lumenul tubului cu H_2CO_3. Acesta disociază în CO_2 și $H_2O \cdot CO_2$ și pătrunde în celulă, dând naștere la bicarbonat (v. fig. 379). În condiții normale, aproape tot bicarbonatul de sodiu filtrat la nivelul glomerulului renal, se resoarbe prin acest mecanism.

În alcaloză, când raportul $NaHCO_3/H_2CO_3$ este crescut, se va filtra la nivelul rinichilor o cantitate mai mare de bicarbonat acid de sodiu. Excesul de HCO_3^-, care nu va putea reacționa cu H^+, va fi excretat prin urină. Odată cu HCO_3^- vor fi eliminați prin urină și ioni de Na sau alți cationi. În felul acesta, excesul de $NaHCO_3$ din LEC, va fi îndepărtat prin rinichi, corectându-se alcaloza.

În acidoză, rata de secreție a H^+ va fi mult mai mare decât rata de filtrare a bicarbonaților în tubi. La nivelul tubilor H^+ vor substitui ionii de Na din bicarbonat sau fosfat disodic, determinând absorbția lor și formarea $NaHCO_3$ în LEC. Prin intensificarea secreției de H^+, asociată cu resinteza de bicarbonat, se corectează acidoza.

Transportul excesului ionilor de H din tubii uriniferi în urină. Când se secretă ioni de H^+ în lichidul tubular, numai o cantitate foarte redusă (circa 1%) poate fi transportată prin urină sub formă ionică, deoarece ei reduc rapid *p*H-ul urinii la valoarea critică de 4,5, când secreția ionilor de H încetează. Pentru a evita scăderea brutală a *p*H-ului lichidului tubular, rinichiul posedă două sisteme foarte eficiente de „tamponare" a H^+: *sistemul tampon fosfat*, și *secreția de amoniac*.

Tamponul fosfat este format dintr-un amestec de HPO_4^- și $H_2PO_4^-$, care la nivelul lichidului tubular se află în cantitate mare, datorită reabsorbției lor reduse. Deci, deși în sânge puterea de tamponare a sistemului tampon fosfat este redusă, la nivelul tubilor renali, ei prezintă o mare putere de tamponare.

Figura 380 indică modul prin care se realizează eliminarea excesului de H^+ în schimbul Na^+, care va reface la nivelul LEC $NaHCO_3$.

În filtratul glomerular raportul Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 este 4—5/1, iar în urină este 1/9. Aceasta rezultă prin substituirea unui atom de Na cu H^+ secretat, care va transforma Na_2HPO_4 în NaH_2PO_4, ce se excretă. Na^+, reabsorbit prin sistemul antiport, va forma în lichidul interstițial $NaHCO_3$. În acest mod, rinichiul economisește bazele și reduce acidoza (fig. 380).

Secreția de amoniac. Este un alt mecanism chiar mai important și mai complex, de „tamponare" a H^+, reprezentat de NH_3 și NH_4^+. Toate segmentele tubulare ale nefronului, cu excepția segmentului subțire al ansei Henle, secretă NH_3. După cum rezultă din figura 381, în lumenul tubului NH_3 reacționează cu H^+, formând NH_4^+, care se excretă prin urină în combinație cu Cl^- sau cu alți anioni. După cum rezultă din figura 381, secreția H^+ prin mecanismul antiport, împreună cu secreția NH_3, se soldează cu refacerea bicarbonatului în LEC. Acest mecanism este foarte important pentru economisirea cationilor, care au fost combi-

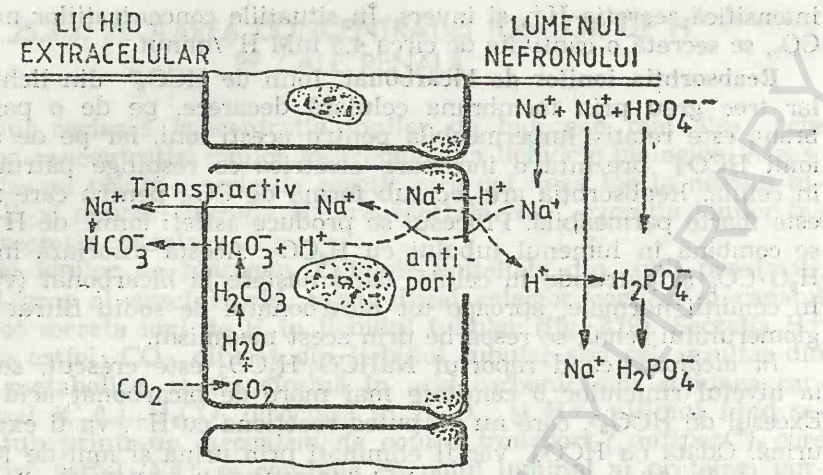


Fig. 380. Reacțiile chimice în care participă H^+, Na^+ și tampon-fosfat.

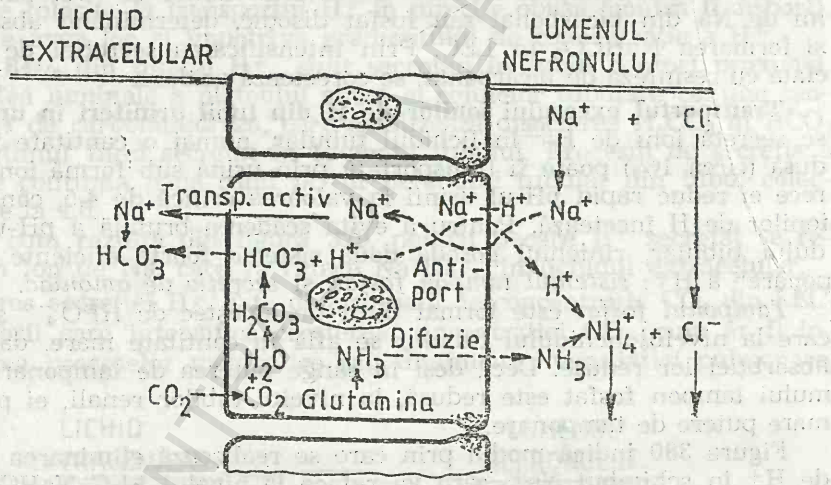


Fig. 381. Secreția NH_3 și reacția lui cu H^+ în lumenul tubului (după G u y t o n).

nați cu Cl. Clorurile, care reprezintă anionii de bază în lichidul tubular, pot transporta cantități reduse de H^+, deoarece HCl, care se formează, fiind un acid puternic, ar reduce rapid *pH*-ul urinii la 4,5, sub care secreția H^+ încetează. NH_3Cl care se formează este o sare foarte puțin acidă.

Peste 60% din totalul NH_3 secretat provine din glutamină, restul din asparagină sau alți aminoacizi.

În caz de acidoză de durată, cantitatea de NH_3 secretat poate crește de 10 ori într-un interval de 2—3 zile. Cauza principală a intensificării amoniogenezei, în cazul acidozei, constă în faptul că aciditatea locală de la nivelul celulelor tubulare induce formarea unor cantități mari de *glutaminază*.

Referitor la forța de „tamponare" a rinichiului, acesta poate elimina zilnic circa 500 mM de acid sau bază. În cazul producerii unor cantități mai mari de acizi sau baze, se instalează o acidoză severă. Valoarea mecanismului renal de reglare a concentrației H^+ reiese nu din rapiditatea sa de acțiune, rinichii având nevoie pentru epurare de mai multe ore sau zile, ci din capacitatea lui de a neutraliza până la capăt excesul de acizi sau baze din corp.

În procesul de ajustare a concentrației H^+ din LEC, rinichii pot excreta o urină având un *p*H ce oscilează între 4,5—8. Chiar și atunci când *p*H-ul mediului extracelular este de 7,4, rinichii excretă în fiecare minut o cantitate de acizi. Aceasta, deoarece în corp se formează zilnic cu circa 50—80 mM mai mulți acizi decât baze. De aceea, *p*H-ul normal al urinii este acid (circa 6).

25.3.4. ACIDOZA ȘI ALCALOZA

Pe calea tubului digestiv se pot pierde cantități mari de acizi sau baze. Astfel, în diareea severă se elimină mari cantități de bicarbonați — componentă a sucurilor digestive, în urma căreia se poate instala o acidoză ce poate fi fatală, în special, la sugari.

Voma poate duce la acidoză sau alcaloză, în funcție de segmentul tubului digestiv din care s-a eliminat conținutul.

În boli renale severe apare *acidoza uremică,* prin imposibilitatea rinichiului de a elimina excesul de acizi.

În diabetul zaharat apare acidoza datorită concentrației mari de corpi cetonici, rezultați din catabolismul lipidic.

Acidoza *respiratorie* apare în urma diminuării ventilației pulmonare și a schimburilor prin bariera alveolo-capilară. Acidoza respiratorie se poate instala și voluntar, prin oprirea voită a respirației. De asemenea, hiperventilarea voluntară sau determinată de scăderea PO_2 din mediul exterior (la altitudini mari) poate duce la alcaloză.

25.3.5. ROLUL ALTOR ORGANE ÎN MENȚINEREA *p*H-ULUI

Ficatul, prin transformarea acidului lactic în glicogen și neutralizarea prin conjugare a unor acizi rezultați din metabolism, joacă un rol important în reglarea echilibrului acido-bazic.

Pielea, prin produsul său de excreție: sudoarea, intervine, într-o oarecare măsură, în menținerea *p*H-ului. În caz de acidoză sau alcaloză se modifică, în același sens, și reacția sudoarei, prin eliminarea excesului de acizi sau baze.

În cursul acidozei *reacția sucului gastric* este mai acidă, ceea ce ar putea constitui un mijloc de menținere a *p*H-ului mediului intern (Gr. Benetato, Oprișiu).

CAPITOLUL 26

REGLAREA NEUROENDOCRINĂ A METABOLISMELOR INTERMEDIARE

26.1. REGLAREA METABOLISMULUI GLUCIDIC

La om, glucoza constituie unicul monozaharid prezent în cantitate semnificativă în sânge și lichidul interstițial (90—95% din totalul glucidelor). Aceasta din două motive: *1)* de regulă, 80—100% din totalul monozaharidelor absorbite la nivelul tubului digestiv se află sub formă de glucoză, iar restul de maximum 20% sunt reprezentate de fructoză sau galactoză; *2)* pătrunzând în celule, fructoza și galactoza se transformă în glucoză într-un interval de maxim 1 oră de la absorbția intestinală.

Din totalul de 50—55 g glucoză (evaluată la un om de 70 kg), 5 g se află în compartimentul vascular, 15 g în compartimentul interstițial și 35 g în compartimentul intracelular (fig. 382). Cei 20 g glucoză din LEC ar putea asigura necesarul energetic pentru circa 1 oră.

Glicemia. Înseamnă concentrația glucozei libere în sângele integral și prezintă o remarcabilă stabilitate, cu toate că atât aportul de glucide,

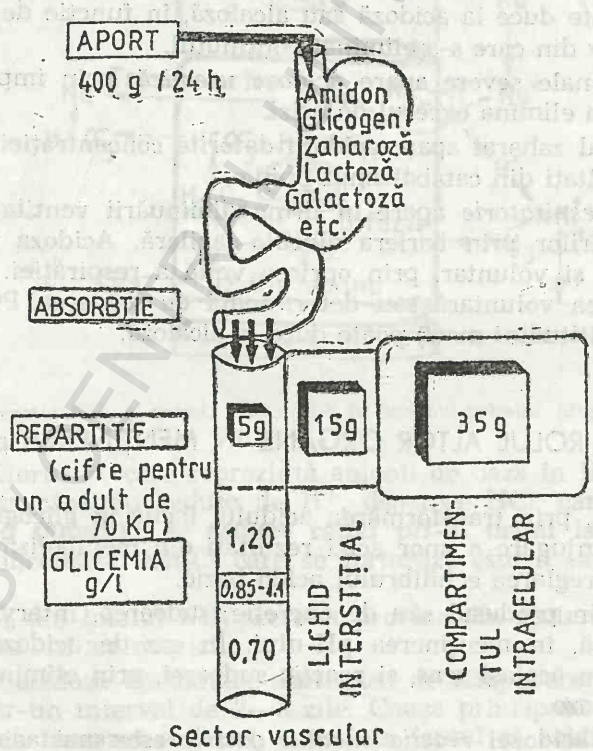


Fig. 382. Repartiția glucozei în organismul unui adult de circa 70 kg.

cât și consumul lor tisular, suferă mari fluctuații. La adultul normal, pe nemâncate, glicemia este cuprinsă între 0,85—1,1 g/l în sângele venos; în sângele arterial, valorile sunt cu 15—30 mg/dl mai mari. Valorile extreme ale normalului sunt cuprinse între 0,7—1,2 g/l, respectiv 70—120 mg/dl. La femei, în perioada premenopauzei, glicemia pe nemâncate poate ajunge la valori de 40 mg/dl. Cauza acestei scăderi nu este cunoscută, dar scăderi de aceeași amploare se pot observa și la copiii prepuberali după o perioadă de inaniție. Scăderea sub limita inferioară este denumită *hipoglicemie*, iar creșterea peste cea superioară, *hiperglicemie*.

Păstrarea limitelor normale ale glicemiei rezultă dintr-un echilibru între 2 evenimente fiziologice opuse: *1)* aportul de glucoză exo- și endogenă și 2) utilizarea și depozitarea ei sub formă de rezervă.

Aportul glucozei în sânge este realizat pe două căi: *1) exogenă*, de origine alimentară, în canitate de 400—500 g/24 de ore pentru o alimentație echilibrată și *2) endogenă*, furnizat de rezervele hepatice de glicogen în cantitate de circa 100 g (5—6% din greutatea ficatului) al cărui debit ar fi de circa 4 mg/kg/minut.

Utilizarea glucozei are loc la nivel celular prin degradarea ei anaerob și aerob; de asemenea, prin stocarea sub formă de glicogen hepatic (100 g) și muscular (200—400 g, respectiv 1—3% din greutatea mușchiului), sau prin transformarea glucozei în lipide, prin intermediul acetil-CoA.

Menținerea glicemiei are loc prin intervenția factorilor hipo- și, respectiv, hiperglicemianți.

Factorii hipoglicemianți. Sunt numeroși, dintre care citäm: *1)* glicozuria; *2)* stocajul lacunar al glucozei, mijlocul cel mai important și mai rapid de care dispune organismul împotriva hiperglicemiei; *3)* stocarea glucozei sub formă de glicogen hepatic sau muscular; *4)* metabolizarea glucozei în țesuturi; *5)* acțiunea insulinei; *6)* antiinsulinaza; 7) acțiunea parasimpaticului etc.

Factorii hiperglicemianți. Acționează permanent și asociat, ca de exemplu: 1) foamea; *2)* funcția glicogenolitică a ficatului; *3)* gluconeogeneza; *4)* acțiunea hipofizei prin hormonii antagoniști insulinei; *5)* insulinaza; *6)* SN simpatic; 7) deshidratarea și absorbția intestinală după un prânz bogat în glucide.

26.1.1. ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN REGLAREA METABOLISMULUI GLUCIDIC

Menținerea glicemiei este vitală pentru organism, în primul rând pentru funcționarea normală a SNC, care, deși ocupă numai circa 3% din greutatea corporală a adultului, consumă peste 20% din totalul glucozei corporale și, în condiții normale de viață, neuronii utilizează glucoza ca unică sursă energetică.

26.1.1.1. CANALELE INFORMAȚIONALE ALE HIPOTALAMUSULUI

În diverse organe și zone nervoase se găsesc *neuroni glucoreceptori* (GRN) și *neuroni glucosenzitivi* (GSN) (O o m u r a, 1991). GRN sunt neuroni care își intensifică activitatea electrică atunci când membrana lor

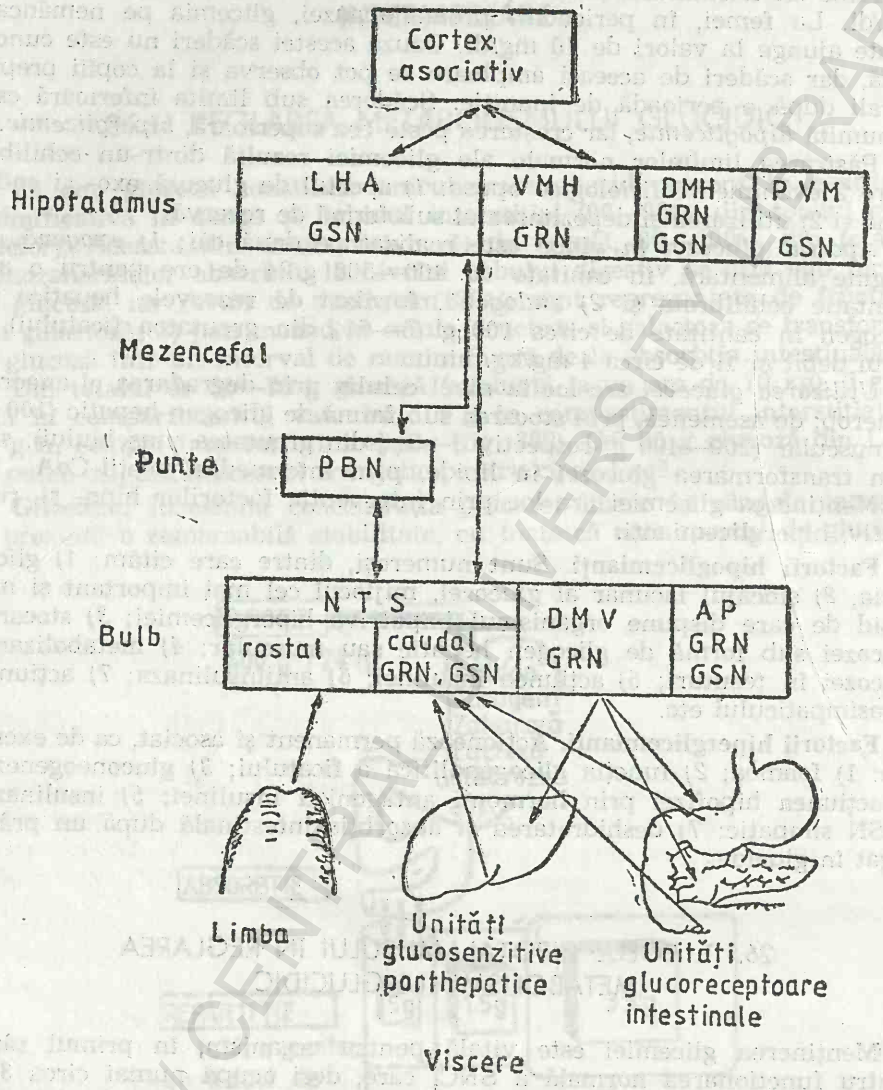


Fig. 383. Organizarea ierarhică a prelucrării informațiilor chimice de către SNC și periferic: În partea centrală a schemei sunt indicate zonele unde neuronii glucoreceptori (*GRN*) și glucosenzitivi (*GSN*) au fost bine identificați. Se observă conexiunile lor anatomice. Spre viscere pleacă pe cale reflexă atât semnalele integrate la nivelul rombencefalului, cât și cele integrate la nivelele superioare. *AP* — aria postrema; *DMV* — n. dorsal motor al nervului vag; *NTS* — nucleul tractusului solitar; *PBN* — n. parabranhial; *PVN* — n. paraventricular; *DMH* — n. dorsomedial hipotalamic; *VMH* — v. ventromedial hipotalamic; *LHA* — aria hipotalamică laterală (după O o m u r a, 1989).

vine în contact cu glucoza, în timp ce GSN își diminuează activitatea în aceste condiții. La periferie, GRN și GSN se găsesc în vena porthepatică, pancreas, duoden, jejun, ileon (fig. 383). La nivelul SNC, GRN se găsesc în nucleul tractusului solitar (NTS), aria postrema (AP), nucleul motor dorsal al nervului vag (DX), nucleul ventromedial hipotalamic (VMH) și nucleul suprachiasmatic. Neuronii GS se află în vena porthepatică, NTS, AP, nucleul dorsomedial hipotalamic (DMH), zona hipotalamică laterală (LH), nucleul paraventricular hipotalamic (PVN). DMH conține și neuroni glucoreceptori.

Neuronii GR și GS nu sunt specifici glucozei, ci reacționează și la alți metaboliți, peptide, neurotransmițători, hormoni (O o m u r a, 1990). Astfel, nivelul insulinei din plasmă, care reflectă într-un mare grad starea metabolismului glucidic, poate fi analizat de GRN și GSN periferici și centrali. De exemplu, neuronii ariei postrema prezintă dendrite „prevăzute" cu receptori pentru insulină, care pot „sesiza" concentrația insulinei din sânge și lichidul cefalorahidian (LCR). Datorită conexiunilor AP cu NTS, aceste zone pot servi atât ca stații de releu, cât și ca centrii inferiori de integrare a semnalelor transmise prin nervii IX și X, cu semnalele balanței energetice prezente în sânge sau LCR. Semnalele integrate la nivelul NTS și AP pot declanșa reflexe vagale în vederea controlului activităților vegetative de la nivelul tubului digestiv, hepatocitelor și a secrețiilor endocrine pancreatice (v. fig. 383). De asemenea, semnalele integrate la nivelul bulbului vor suferi o integrare superioară la nivelul hipotalamusului, contribuind la o mai bună exercitare a funcțiilor hipotalamice.

Axonii terminali din zona externă a eminenței mediane, sunt „prevăzuți" cu receptori pentru insulină, care trimit semnale spre PVN. Receptori pentru insulină se găsesc și în diverse plexuri coroide.

Substanțe *„glucagon-like"*, evidențiate în majoritatea zonelor nervoase enunțate mai sus, pot contribui la informarea hipotalamusului.

Factorul acid și bazic de creștere a fibroblastului, care sunt secretați, în special, de celulele ependimale sub acțiunea glucozei din LCR, acționează asupra GSN din zona LH, inhibând activitatea lor. Factorul de creștere provenit din trombocite, care apare în LCR după alimentație, exercită efect similar cu factorul de creștere a fibroblastului.

Și alți metaboliți, peptide, hormoni și neurotransmițători, care afectează metabolismul glucidic, influențează și activitatea GRN și GSN din SNC și SN periferic.

26.1.1.2. MECANISMELE HIPOTALAMICE IMPLICATE IN GLUCOREGLARE

Pe baza informațiilor integrate la nivelul hipotalamusului, acesta poate folosi cel puțin 3 posibilități majore de acțiune: *1) axul hipotalamo-parasimpatic; 2) axul hipotalamo-simpatic* și *3) axul hipotalamo-hipofizar.*

Calea hipotalamo-parasimpatică hipoglicemiantă. Zonele hipotalamice parasimpatice ar putea afecta metabolismul glucidic atât pe cale nervoasă directă, cât și prin stimularea secreției insulinei. Stimularea electrică sau chimică a hipotalamusului lateral (LH), produce hipoglicemie. Calea pentru efectuarea acestei reacții, presupune participarea nervului vag, a cărui nucleu de origine este legat de LH. Fibrele vagale se termină pe

hepatocite, tractul gastrointestinal și insulele pancreatice. Stimularea *nervului vag determină hiperinsulinemie.*

Zona LH parasimpatică ar putea afecta secreția insulinei și pe cale umorală, prin *factorul insulinosecretor,* extras *din LH.*

Zona LH afectează metabolismul glucidic și *pe cale nervoasă directă.* S-a constatat că stimularea zonei LH intensifică glicogenogeneza hepatică. Acest efect poate fi reprodus și în urma stimulării directe a nervului vag, la animale pancreatectomizate și suprarenalectomizate, ceea ce indică acțiunea directă a terminațiilor nervoase asupra ficatului (Shimazu).

Calea hipotalamo-simpatică hiperglicemiantă. Zona mediană hipotalamică, incluzând VMH și PVN, este de natură simpatică. Ea prezintă conexiuni polisinaptice cu neuroni preganglionari din coloanele intermediolaterale ale măduvei toraco-lombare. Fibrele preganglionare ale nervilor splanhnici fac conexiuni directe cu medulosuprarenala, iar cele postganglionare, din ganglionul celiac, „sinapsează" cu hepatocitele, insulele Langerhans și cu celulele sistemului endocrin difuz din tubul digestiv. Efectul cel mai rapid al SN, atât simpatic, cât și parasimpatic, implică ficatul. Stimularea nervoasă directă a glicogenolizei hepatice, prin fibrele simpatice aparținând nervului splanhnic pare a fi mecanismul cel mai rapid prin care se instalează hiperglicemia și, probabil, unul din cei mai importanți reglatori fini ai glicemiei. Prin alfa receptorii pancreatici, sistemul simpatic determină și inhibarea secreției de insulină.

Această cale prezintă importanță deosebită în situațiile în care organismul este supus unor solicitări. În condiții de repaus, izolarea zonei hipotalamice simpatice de restul SNC nu modifică glicemia (Hefco, Jitariu, Rotinberg).

La șobolan, nucleul VMH conține un peptid care inhibă secreția insulinei. De asemenea, a fost identificat în VMH și un peptid eliberator de glucagon.

Calea hipotalamo-hipofizară hipergliceminantă. Hipotalamusul, prin hormonii hipofizotropi (liberinele și statinele respective) și prin alte peptide, inclusiv ADH-ul, controlează activitatea adenohipofizei, care prin hormonii tropi controlează activitatea majorității glandelor periferice țintă. Se pare că efectul hiperglicemiant al unor hormoni tropi (ex. ACTH), care uneori poate cauza chiar un diabet steroid, se exercită prin intermediul glandelor-țintă, efectul direct al hormonului trop fiind hipoglicemiant.

Hipotalamusul poate interveni în glucoreglare și prin intermediul altor *neuropeptide,* al căror rol este numai parțial descifrat.

26.1.2. REGLAREA HORMONALĂ A METABOLISMULUI GLUCIDIC

În cazul componentelor endocrine, ajustarea rapidă și precisă a glicemiei se realizează prin participarea a două sisteme cu acțiune antagonică: *1) sistemul hipoglicemiant insulinodependent* și *2)* un *sistem hiperglicemiant* dependent de un complex plurihormonal, rezultat al secreției hipofizei, suprarenalelor, tiroidei și glucagonului.

Acțiunea hipoglicemiantă a insulinei rezultă din două mecanisme: *a)* unul privind diminuarea aportului de glucoză spre sânge și *b)* altul de intensificare a captării glucozei din sânge de către țesuturile insulinodependente.

Diminuarea aportului de glucoză. Se realizează prin: *1) activarea glicogenogenezei* hepatice și musculare; *2) inhibarea gluconeogenezei* prin: diminuarea cantității și activității enzimelor implicate în acest proces și prin diminuarea disponibilității precursorilor necesari gluconeogenezei, ca urmare a inhibării eliminării aminoacizilor din mușchi și alte țesuturi; *3) inhibarea glicogenolizei* hepa-hepatice; *4) accelerarea transformării glucozei* hepatice în acizi *grași*, care vor fi depozitați în țesutul adipos.

Captarea glucozei din sânge. Se poate realiza: *1) prin intensificarea captării glucozei* de către țesuturile insulinodependente (mușchii, țesutul adipos, ficatul, leucocitele, pielea, cristalinul, hipofiza, nervii periferici și aorta). Cel puțin unele zone ale creierului, gonadele și hematiile, se pare, nu sunt insulinodependente.

Glucoza nu poate pătrunde simplu în celule, ci prin intermediul unor *proteine transportoare*. După activarea proteinei transportoare de către insulină, glucoza se combină cu transportorul și difuzează împreună în interiorul celulei, după care este eliberată în celulă, iar transportorul își reia activitatea la exteriorul membranei, vehiculând noi cantități de glucoză (fig. 384). Acest proces se numește *difuzie facilitată*, care poate avea loc în ambele sensuri. Transportul constituie o etapă majoră a vitezei de consum, încât controlul exercitat la acest nivel, deseori reglează întregul ciclu de degradare a glucozei; *2) creșterea utilizării glucozei* la nivel celular, sub acțiunea insulinei, se poate realiza prin inducerea sintezei enzimelor glicolitice de bază, ceea ce *intensifică glicoliza*, iar pe de altă parte *favorizează sinteza de glicogen* din glucoză, prin activarea glicogensintetazei. De asemenea, insulina *intensifică transformarea glucozei în lipide* la nivelul țesutului adipos. În absența insulinei, glicemia poate atinge valori de 300—1200 mg/dl, determinând *diabetul zaharat*.

Ficatul este mult mai sensibil la variațiile de insulină, comparativ cu mușchii sau țesutul adipos.

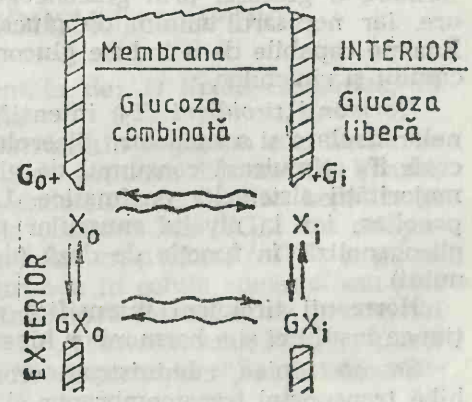


Fig. 384. Transportul facilitat al glucozei: *G* — glucoza; *X* — transportor liber; *o* — exterior; *i* — fața internă; săgețile de sus — reacția apropiată de echilibru; săgețile de jos — proces ce limitează viteza reacției.

Scăderea glucozei sanguine excită zonele hipotalamice simpatice care, prin sistemul simpatic-medulosuprarenalian, eliberează *adrenalină (A)* și *noradrenalină (NA)*. Acești hormoni, în special, adrenalina acționează direct asupra celulei hepatice, determinând *glicogenoliza*. Glucoza apărută prin glicogenoliza hepatică pătrunde rapid în sânge, normalizând glicemia. Glucoza, care apare prin scindarea glicogenului muscular, nu poate părăsi celula musculară, ci va servi ca sursă energetică pentru mușchi.

De asemenea, adrenalina favorizează *lipoliza*, punând la dispoziția mușchilor substanțele energetice, diminuând, în felul acesta consumul glucozei de către mușchi, prin care se intensifică hiperglicemia. Când rata de producere a glucozei din glicogen depășește necesarul pentru producerea ATP, celula musculară eliberează acidul lactic, care va servi ca substrat pentru gluconeogeneză hepatică.

Catecolaminele intensifică *lactacidemia* și *gluconeogeneza*. Catecolaminele stimulează secreția de *glucagon*, care intensifică glicogenoliza și gluconeogeneza hepatică pe seama aminoacizilor, acidul lactic și piruvic. *Cortizonul* are un efect permisiv asupra efectului catecolaminelor și a glucagonului în glicogenoliză și gluconeogeneză.

Glucagonul și *catecolaminele* nu afectează direct consumul glucozei de către mușchi sau țesutul adipos, dar, indirect, pot diminua acest consum prin punerea la dispoziția celulelor musculare a glucozei și lipidelor mobilizate din glicogenul muscular și, respectiv, din țesutul adipos.

Glucocorticoizii intensifică gluconeogeneza din aminoacizi. Aminoacizi rezultă din efectul catabolic al glucocorticoizilor asupra metabolismului proteic care, în același timp, împiedică transportul lor transmembranar și încorporarea lor în proteine tisulare. Glucocorticoizii intensifică activitatea enzimelor, implicate în gluconeogeneză, glicogenogeneză și transaminare. Deci, glucocorticoizii intensifică sinteza de glicogen hepatic și muscular.

Glucocorticoizii inhibă transportul glucozei prin membrane și catabolismul glucozei la nivelul miocitelor.

În hiperfuncția corticosuprarenalei poate apare diabet steroid, iar în insuficiența suprarenalei există tendință la hipoglicemie. La om, rata de formare a glucozei prin gluconeogeneză, poate varia între 0—400 g/24 ore, iar necesarul minim de glucoză este de circa 150—200 g/24 ore. Enzime capabile de a induce gluconeogeneză există numai la nivelul ficatului și rinichilor.

Hormonii tiroidieni (T_3) intensifică *gluconeogeneza* pe seama proteinelor tisulare și a lipidelor; glicerolul din lipide va fi transformat în glucoză. T_3 stimulează consumul de glucoză de către celule, prin activarea majorității sistemelor enzimatice. La nivelul ficatului, determină *glicogenoliza*, iar la nivelul muscular poate determina glicogenogeneză sau glicogenoliză, în funcție de doză (dozele mari scad concentrația glicogenului).

Hormonii tiroidieni intensifică sensibilitatea țesuturilor-țintă la acțiunea insulinei și a hormonilor hiperglicemianți.

Somatotropina, administrată cronic, determină hiperglicemie. Ea inhibă transportul transmembranar al glucozei în mușchi, intensifică glico-

genoliza hepatică și diminuează consumul glucozei la nivelul mușchilor. La nivelul mușchilor, intensifică sinteza de glicogen.

Efectul hiperglicemiant al G (glucagonului), A, NA, cortizolului, STH, este mult mai mare în cazul în care acești hormoni acționează simultan. Efectul hormonilor este indicat în tabelele 8 și 9.

Tabelul 8

Reglarea hormonală a metabolismului muscular

Hormonul	Captarea glucozei	Fosforilarea glucozei	Glicoliza	Rezervele de Glucogen
Insulina	↑ (D)	↑ (I)	↑ (I)	↑ (D)
Adrenalina, NA	↓ a(I)	↓ a(I)	↑	↓ (D)
STH	↓ (D, I)	↓ (I)	↓ (I)	↑ (I)
Cortizol	↓ (D, I)	↓ (I)	↓ (I)	↑ (I)
T_3	↑	↑	↑	↑ sau ↓ b

Notă: *D* — direct; *I* — indirect prin ciclul glucozei — acizi grași
a — efectul imediat se datorează glicogenolizei; efectul tardiv se datorează ciclului glucozei — acizilor grași
b — depinde de doză; creșterea consumului de O_2 poate scădea rezervele de glicogen

Tabelul 9

Reglarea hormonală a metabolismului hepatic

Hormonul	Ieșirea glucozei	Sinteza (S) sau liza (L) glicogenului	Gluconeogeneza	Cetogeneza	Lipogeneza
Insulina	↓ (D)	S	↓ (D)	↓ (I, D)	↑ (D)
Glucagonul	↑ (D)	L	↑ (D)	↑ (D)	↓ (D)
Adrenalina și NA	↑ (D)	L	↑ (D)	↑ (I, D)	↓ (D)
STH	↑ (I)		↑ (I)	↑ (I)	↓ (I)
Cortizolul	↑ (I, D)	S	↑ (I, D)	↑ (I)	↓ (I)
T_3	↑ (I)	L	↑ (I)	↑ (I)	↑ (D ?)

(După Goodman)

26.2. REGLAREA METABOLISMULUI LIPIDIC

În organism, lipidele sunt reprezentate de: *1) lipide circulante; 2) lipide de rezervă; 3) lipide de constituție.*

Aproape toate lipidele alimentare pătrund în organism sub forma de *chilomicroni.* Aceștia sunt hidrolizați sub acțiunea lipoprotein lipazei, enzimă prezentă în cantitate mare în endoteliul capilarelor hepatice și ale țesutului adipos, sub acțiunea căreia trigliceridele (TGL) din compoziția chilomicronilor sunt hidrolizate în acizi grași liberi (AGN) și glicerol. Atât AGN cât și glicerolul pot pătrunde în celula adipoasă sau alte țesuturi în vederea utilizării lor. O metabolizare intensă a lor, prin ciclul Krebs, are loc la nivelul miocardului, dar și în alte zone inclusiv unele structuri ale SNC. Deci, o sursă de AGN a reprezintă chilomicronii scindați sub acțiunea lipoprotein-lipazei.

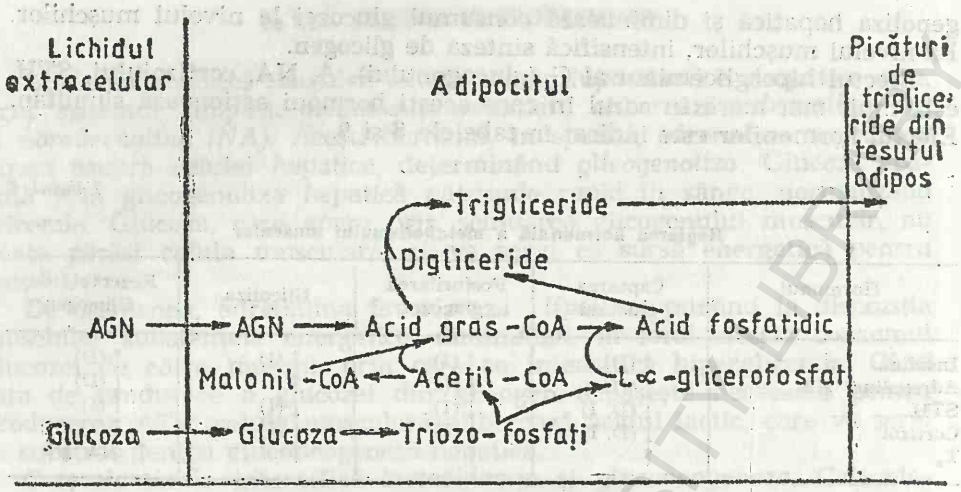


Fig. 385. Lipogeneza în țesutul adipos.

Pătrunzând în celula adipoasă, AGN sunt transformați, în cele din urmă, în trigliceride, care se depun sub formă de picături de grăsime în adipocit (fig. 385). Subliniem că, pentru a avea loc această reacție, este necesară glucoza. În lipsa glucozei intracelulare, ca în hipoinsulinemie, lipogeneza este diminuată. După cum rezultă din figura 385, glucoza nu numai că ajută la depozitarea AGN sub formă de TGL, ci poate servi ca materie primă pentru sinteza de novo a TGL. Un aport alimentar crescut în glucide și lipide, în prezența hiperinsulinemiei, intensifică lipogeneza, putând determina instalarea obezității.

Marea majoritate a rezervelor energetice din organism se află sub formă de TGL din țesutul adipos. Aceste depozite energetice pot acoperi necesarul de energie timp de 1—2 luni, fără un aport alimentar. De exemplu un om de 70 kg, care conține circa 12 kg de lipide, își asigură nevoile energetice pentru 40 de zile.

Modul de mobilizare al TGL este indicat în figura 386. AGN și glicerolul, rezultați din hidroliza TGL, difuzează în sânge, prin care sunt

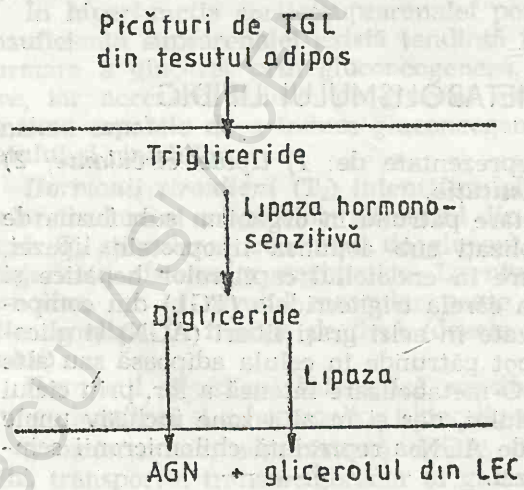


Fig. 386. Lipoliza în țesutul adipos.

transportaţi în diverse ţesuturi. În sânge AGN se combină cu proteine, formând complexe lipoproteice. Hidroliza TGL are loc sub acţiunea lipazei hormono-senzitive din adipocite.

Un factor care contribuie la mobilizarea lipidelor (adipokineza), şi care este controlat fiziologic, este *fluxul sanguin*. Creşterea lipolizei indusă de glucagon, catecolamine sau inaniţie, este acompaniată şi de intensificarea fluxului sangvin.

26.2.1. ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN LIPOREGLARE

Rolul hipotalamusului. Acesta poate afecta metabolismul lipidic prin: *controlul comportamentului alimentar; modificarea mobilităţii şi a metabolismului bazal; efectul antilipolitic al ADH-ului; secreţia factorului mobilizator al lipidelor; prin neurosecreţiile* sale, care afectează funcţia adenohipofizei şi a glandelor ţintă, sau *pe cale nervoasă directă*.

Deşi numeroase date experimentale atestă existenţa unui *mecanism hipotalamo-vago-pancreatic*, ca agent primordial în apariţia obezităţii, multe date experimentale limitează sfera de acţiune a acestui mecanism, punându-se accent pe intervenţia directă, pe cale nervoasă, a hipotalamusului.

După cum s-a prezentat cu ocazia tratării rolului hipotalamusului în reglarea metabolismului glucidic, zona hipotalamică mediană are conexiuni cu sistemul vegetativ simpatic, iar zona laterală cu sistemul parasimpatic. Prin experienţe „in vitro", s-a constatat că stimularea nervilor simpatici, determină o *lipoliză* rapidă, iar stimularea cronică a zonei hipotalamice parasimpatice, intensifică *lipogeneza*.

În obezitatea de natură hipotalamică, un rol important îl deţin *răspunsurile neuroendocrine;* rolul sistemului endocrin în acest control va fi prezentat în paginile următoare. Pentru dezvoltarea maximă a obezităţii de natură hipotalamică, este necesară integritatea nervului vag, a pancreasului endocrin şi a corticosuprarenalei, prin hormonii glucocorticoizi.

Canalele informaţionale ale structurilor liporeglatoare. Activarea zonelor hipotalamice, implicate în liporeglare, s-ar putea realiza prin mecanism feedback chimic, datorită sensibilităţii *neuronilor glucoreceptori* (GRN) şi *glucosenzitivi* (GSN) periferici, bulbari, ependimali, hipotalamici etc. la concentraţia unor metaboliţi circulanţi (acidul oleic, palmitic, 3-hidroxibutiric, un corp cetonic endogen şi alţi metaboliţi circulanţi, în special a acelora care pot fi corelaţi cu stocarea sau utilizarea lipidelor corporale din depozitele de lipide). După W o o d s, rolul de semnal al adipozităţii ar fi îndeplinit, îndeosebi, de *insulină,* deoarece, atât la om cât şi la animale, există o relaţie directă între insulinemie şi gradul adipozităţii.

În favoarea naturii umorale a semnalelor liporeglatoare pledează rezultatele obţinute pe animale parabiotice, unde partenerul nelezat suferă influenţa directă sau indirectă a lipidelor din plasma partenerului cu obezitate de natură hipotalamică (de exemplu, în urma leziunii nucleului ventromedian hipotalamic).

În concluzie, se poate afirma că structurile hipotalamice liporeglatoare sunt părţi ale unui aparat complex de circuite nervoase interconectate care, împreună, formează un *„lipostat"*, reglând metabolismul lipidic în

strânsă legătură cu starea balanței energetice a organismului pe care o conectează la funcția de termoreglare, reglarea comportamentului alimentar, la funcția psihomotorie a organismului.

26.2.2. REGLAREA HORMONALĂ A METABOLISMULUI LIPIDIC

Rolul insulinei. Datorită intensificării metabolizării glucozei în țesuturile insulinodependente, insulina exercită un *„rol de cruțare" a lipidelor.* De asemenea, *intensifică sinteza AGN,* proces care, în majoritate, se desfășoară la nivelul ficatului, de unde sunt transportați prin sânge în țesutul adipos, în vederea depozitării lor sub formă de TGL. Sinteza AGN se desfășoară în cantitate redusă și în țesutul adipos, unde insulina intensifică transportul glucozei (v. fig. 386).

La nivelul ficatului, după ce concentrația glicogenului atinge valori de 5—6%, are loc inhibarea glicogenogenezei, prin glicogenul produs. În aceste condiții, toată glucoza suplimentară devine disponibilă pentru sinteza acizilor grași. Glucoza, după scindare în acid piruvic, dă naștere acetil-CoA, ce servește ca substrat pentru sinteza acizilor grași. Acizii grași vor fi transportați în țesutul adipos, unde vor fi depozitați sub formă de TGL.

La nivelul ficatului sunt utilizate cantități mari de AGN în vederea sintezei TGL. Majoritatea TGL de origine hepatică sunt eliminați în sânge sub formă de *lipoproteine cu densitate foarte scăzută* (*VLDL* = „very low density lipoproteins"), care conțin 8% proteine, 4% colesterol liber, 16% esteri de colesterol, 55% TGL și 17% fosfolipide.

Insulina *activează lipoproteinlipaza* din capilarele țesutului adipos, enzimă care scindează TGL din nou în AGN, care vor fi absorbiți de adipocite în vederea conversiei lor în TGL, ce se vor depune sub formă de rezervă.

La nivelul țesutului adipos insulina manifestă, în general, efecte similare celor petrecute la nivelul ficatului. Totuși, cantitatea de glucoză care pătrunde țesutul adipos este de 10 ori mai mică comparativ cu ficatul, de unde rezultă că, la nivelul țesutului adipos, se sintetizează o cantitate mult mai redusă de AGN. Insulina manifestă însă alte două efecte necesare depozitării AGN în țesutul adipos: *1) inhibă lipaza hormonosenzitivă,* prin care diminuează eliberarea AGN în sânge și *2) intensifică transportul glucozei* în țesutul adipos în aceeași manieră ca și în țesutul muscular. O parte din glucoză va servi la formarea acetil-CoA, efect observat și la nivelul ficatului, iar o altă parte generează L α-glicerofosfat, din care se va forma glicerolul necesar formării TGL.

În lipsa insulinei lipogeneza din glucoză în țesutul adipos este aproape blocată. În lipsa insulinei toate reacțiile care au condus la lipogeneză, sunt inversate.

Lipaza hormonosenzitivă din adipocite este intens activată. Aceasta determină liza TGL din care apar AGN și glicerolul, care pătrund în sânge. Ca urmare, concentrația AGN din sânge crește foarte mult. AGN vor fi utilizați ca sursă energetică, în special, de către miocard, dar și de restul celulelor, inclusiv neuronii.

La nivelul ficatului, lipsa insulinei intensifică depozitarea TGL în hepatocit. Mecanismul se pare, este următorul: excesul de acizi grași din

sânge determină difuzia lor în hepatocit. De asemenea, hepatocitul, spre deosebire de adipocit, posedă echipamentul necesar transformării glicerolului în α-glicerofosfat, care accelerează combinarea AGN, formând TGL. Trigliceridele (TGL) se depun, cu precădere, în ficat, putând ocupa 30% din greutatea ficatului.

În lipsa insulinei, excesul de AGN din ficat se transformă, parțial, în fosfolipide și colesterol. Aceste două substanțe sunt descărcate în sânge sub formă de *lipoproteine cu densitate foarte scăzută* (VLDL) și *lipoproteine cu densitate mare* (HDL). Raportul dintre VLDL/HDL stă la baza apariției *arteriosclerozei*. Deci, ateroscleroza depinde nu atât de cantitatea de colesterol liber din sânge, cât de acest raport.

Efectul insulinei asupra cetogenezei. Ficatul produce corpi cetonici: acidul acetoacetic, beta-hidroxibutiric și acetonă (fig. 387).

Cetogeneza se produce ori de câte ori cantitatea de acetil-CoA, formată prin beta-oxidarea acizilor grași, depășește capacitatea ficatului de a folosi acest compus în alte căi decât cetogeneză: *scăderea insulinemiei intensifică acest proces.*

Corpii cetonici servesc ca sursă energetică pentru țesuturile extrahepatice, inclusiv unele zone nervoase. Totuși, producerea excesivă de corpi cetonici, ca în diabetul zaharat, poate cauza o acidoză severă urmată de comă diabetică. Cetogeneza este intensificată și de glucagon, dietă bogată în lipide, inaniție, gestație, lactație, exerciții fizice intense, febră, hipertiroidism, hipercorticism, hipersecreție de STH, ca urmare a accentuării lipolizei.

Efectul excesului de AGN din plasmă asupra utilizării glucozei. Excesul de AGN diminuează metabolizarea glucozei la nivel celular, energia necesară celulelor fiind furnizată prin metabolizarea lipidelor. Deoarece glucoza nu poate fi metabolizată de celule, pătrunderea ei în celulă va fi îngreuiată. Interacțiunea dintre metabolismul glucozei și al acizilor grași se numește *ciclul glucoză—acidul gras.* Din cauza acestui ciclu, efectul lipsei insulinei asupra diminuării captării și utilizării glucozei la nivel celular se dublează. Rolul STH-ului și al glucocorticoizilor în conservarea glucozei din sânge (hiperglicemie) și a glicogenului muscular depinde de ciclul glucoză-acidul gras.

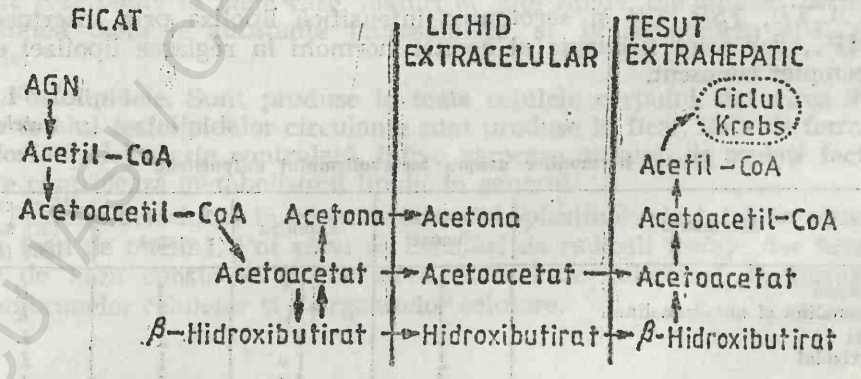


Fig. 387. Cetogeneza și cetoliza la mamifere (după Masoro).

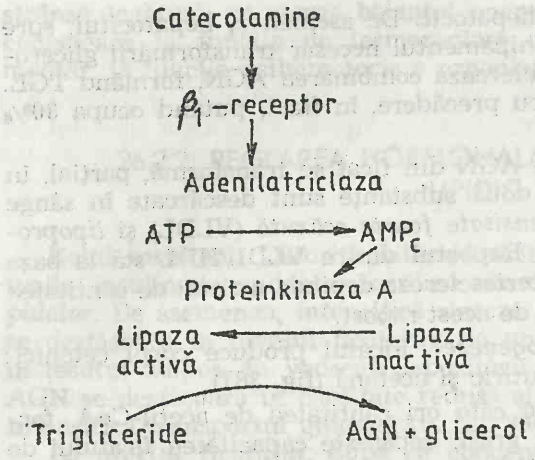


Fig. 388. Mecanismul prin care catecolaminele intensifică activitatea lipazei hormonosenzitive din adipocite.

26.2.2.1. REGLAREA HORMONALĂ A LIPOLIZEI

Viteza de mobilizare a lipidelor variază în diferite condiții fiziologice și patologice.

Catecolaminele: adrenalina (A) și noradrenalina (NA), acționând prin intermediul receptorilor beta-adrenergici intensifică lipoliza, ca urmare a activării lipazei hormonosenzitive din adipocite (fig. 388). Activarea lipazei are loc în urma fosforilării formei inactive a lipazei, reacție catalizată de proteikinaza A, denpendentă de AMP.

Pentru ca A și NA să poată exericta efect adipokinetic (lipolitic), este necesară prezența hormonilor tiroidieni (T_3) și a glucocorticoizilor, care au un rol permisiv.

Eliberarea intensă a AGN în situații de stres se realizează din cauza excitării SN simpatic care, prin intermediul beta-receptorilor adrenergici, prin mecanismul indicat în figura 388, intensifică lipoliza. Țesutul adipos brun, care are un rol deosebit în termogeneză, prezintă o inervație simpatică mult mai abundentă.

STH-ul, *glucocorticoizii și hormonii tiroidieni* (T_3) intensifică activitatea lipazei hormonosenzitive. Acest efect se produce după o latență mare, timp în care se realizează sinteza unor noi proteine. Astfel, STH-ul intensifică sinteza unei componente proteice ce intervine în geneza AMP iar cortizolul produce o proteină care intensifică efectul AMP_c.

STH-ul și *cortizolul,* pe de o parte, cresc concentrația de AGN, care vor fi utilizați ca sursă energetică, iar pe de altă parte, inhibă esterificarea lor (tab. 10).

Din contră, *prostaglandinele E,* ca și *insulina,* inhibă activitatea lipazei hormonosenzitive, prin diminuarea formării AMP_c.

Glucagonul exercită efect adipokinetic tot prin intermediul AMP_c.

ACTH, TSH, LH și *serotonina* intensifică lipoliza prin intermediul AMP_c, dar rolul fiziologic al acestor hormoni în reglarea lipolizei este incomplet cunoscut.

Tabelul 10

Efectul hormonilor asupra metabolismului adipocitelor

Hormonul	Captarea glucozei	Lipoliza	Reesterificarea	Efect rapid (*R*) sau lent (*L*)
Insulina	↑	↓	↑	*R*
Adrenalina și noradrenalina	↑	↑↑	↑	*R*
STH	↓	↑	↓	*L*
Cortizolul	↓	↑a	↓	*L*
T_3	↑	↑a	↑	*L*

26.2.3. COLESTEROLUL ŞI FOSFOLIPIDELE

Colesterolul. În afară de colesterolul absorbit la nivelul tubului digestiv, care se numeşte *colesterolul exogen,* o mare cantitate de *colesterol endogen* este format la nivelul celulelor corporale. Aproape întreaga cantitate de colesterol endogen, care circulă în sânge sub formă de lipoproteine, este secretat de celulele hepatice, dar şi restul celulelor pot secreta cantităţi reduse. O parte din colesterolul hepatic este secretat prin bilă sub formă liberă sau acizi biliari.

Colesterolemia depinde de mai mulţi factori: *1)* cantitatea de colesterol ingerat zilnic; *2)* dieta bogată în acizi graşi saturaţi poate mări colesterolemia cu 15—25%; de regulă, ingestia acizilor graşi nesaturaţi diminuează colesterolemia; *3)* sinteza de colesterol este supusă unui autocontrol prin mecanism feedback: când aportul de colesterol prin dietă este mărit, ficatul diminuează sinteza. Totuşi, acest autocontrol este limitat; *4)* lipsa hormonilor tiroidieni creşte colesterolemia, iar excesul de hormoni tiroidieni, diminuează colesterolemia. Efectul pare a fi determinat de intensificarea metabolismului lipidic sub influenţa T_3; *5)* colesterolemia este crescută în diabetul zaharat din cauza accentuării lipolizei; *6)* estrogenii scad colesterolemia, în timp ce androgenii manifestă un efect invers. Femeile, la care incidenţa infarctului miocardic este mai scăzută comparativ cu bărbaţii, prezintă o cantitate mai mare de lipoproteine cu densitate mare (HDL). Un nivel crescut de HDL se află şi la sportivi sau la subiecţii care consumă o dată sau de două ori cantităţi reduse de băuturi alcoolice pe zi. Fumătorii, persoanele obeze, sau cei care duc o viaţă sedentară, prezintă un nivel scăzut de HDL. Sportul şi consumul redus de alcool diminuează frecvenţa infarctului miocardic, în timp ce fumatul, obezitatea şi viaţa sedentară măresc riscul ateriosclerozei şi incidenţei infarctului miocardic.

Subiecţii a căror plasmă conţine cantităţi mari de lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) şi resturi de chilomicroni sunt *predispuşi la ateroscleroză;* chilomicronii şi lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL) nu predispun la ateroscleroză.

Circa 80% din colesterol este transformat în *acid colic,* care participă la formarea sărurilor biliare. O cantitate redusă de colesterol este folosită *în hormonogeneză* (corticosuprarenaliană, gonadală). Cantităţi mari sunt *precipitate în piele* care, alături de alte lipide, diminuează permeabilitatea pielii la substanţe hidrosolubile şi la evaporarea apei prin piele.

Fosfolipidele. Sunt produse în toate celulele corpului, dar circa 90% din totalul fosfolipidelor circulante sunt produse în ficat. Rata de formare a fosfolipidelor este controlată, într-o oarecare măsură, de aceiaşi factori care controlează metabolismul lipidic în general.

Fosfolipidele intră în constituţia tromboplastinei; ele intră în alcătuirea tecii de mielină. Pot servi ca donatori de radicali fosfaţi, dar funcţia lor de bază constă în participarea, alături de colesterol, la formarea membranelor celulelor şi a organitelor celulare.

26.3. REGLAREA METABOLISMULUI PROTEIC

Circa 3/4 din substanțele solide ale corpului sunt reprezentate de proteine. Ca exemple de proteine pot servi proteinele structurale, enzimele, majoritatea hormonilor, nucleoproteinele, proteinele care transportă oxigenul, proteinele contractile și multe alte tipuri de proteine, care determină funcții specifice la nivel intra- și extracelular.

Proteinele pătrund în mediul intern, cu precădere, sub formă de *aminoacizi* (fig. 389). Aminoacizii, care ajung în ficat prin vena porthepatică, suferă o serie de transformări biochimice specifice și nespecifice (dezaminări, transaminări, decarboxilări, oxidări etc.), sau sunt utilizați pentru sinteza de proteine specifice.

Proteinele circulante. Sunt reprezentate de *serumalbumine, fracțiuni globulinice, fibrinogen, polipeptide* și *aminoacizi.*

Concentrația aminoacizilor din sânge este de circa 35—65 mg/dl.

Ficatul sintetizează aproape toate albuminele din plasmă și circa 60—80% din globuline; restul globulinelor se formează în țesuturi limfoide, unde se formează în special gamma globulinele, care formează anticorpii. Ficatul sintetizează circa 50 g proteină/zi.

Proteinele plasmatice, în afara funcțiilor specifice pe care le îndeplinesc, reprezintă o rezervă de proteină ușor disponibilă în caz de nevoie. Circa 400 g de proteine sunt degradate și resintetizate zilnic. În anumite condiții (hemoragii) viteza de reînnoire se accelerează; o pierdere de 25% din proteinele plasmatice, poate fi recuperată în 12 ore.

Rezervele de proteine. Aproape imediat după pătrunderea aminoacizilor în celule ei sunt utilizați pentru sinteza proteică, încât concentrația lor intracelulară rămâne, probabil, tot timpul scăzută. Deci, la nivelul intracelular se pare că nu se formează rezerve de aminoacizi, ci depozitele se prezintă sub forma proteinelor structurale. Multe proteine structurale pot fi degradate atunci când aminoacidemia scade. De exemplu, după o perioadă de inaniție de 48 ore, ficatul pierde 20% din totalul proteinelor. Din contră, creșterea cantității de proteine prin aport alimentar determină acumularea lor în ficat.

Proteinele de structură sau cele solubile se reînnoiesc continuu. De exemplu, 1/2 din proteinele ficatului sunt înlocuite în 7 zile. Zilnic sunt degradate și resintetizate circa 400 g de proteine.

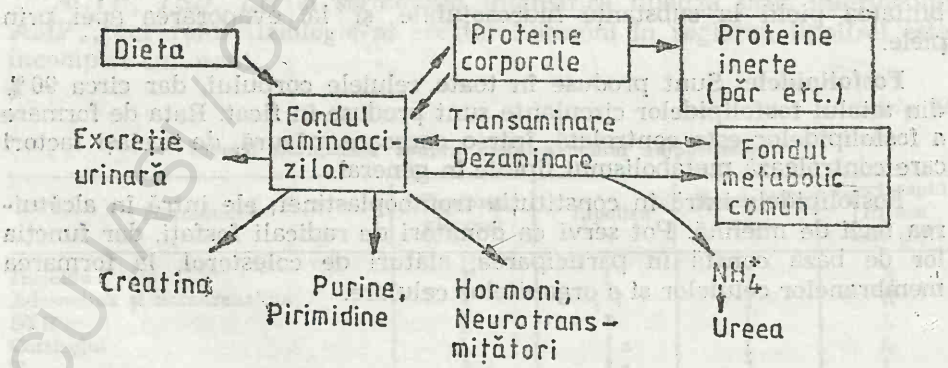


Fig. 389. Metabolismul aminoacizilor (după Ganong).

Utilizarea proteinelor de către țesuturi. Proteinele exogene sau endogene, care formează *„fondul metabolic comun de aminoacizi"* au, în primul rând, un *rol plastic,* spre deosebire de glucide și lipide, care îndeplinesc cu precădere un rol energetic. Proteinele alimentare excedentare pot fi utilizate în scop energetic sau transformate în glucide prin gluconeogeneză, ori în lipide prin lipogeneză. Când un subiect nu consumă proteine, zilnic se transformă în aminoacizi circa 20—30 g de proteine structurale. Această cantitate de proteină reprezintă pierderea obligatorie de proteine. De aici rezultă că, pentru a preveni o pierdere netă de proteine corporale, trebuie asigurate prin dietă un minim zilnic de 20—30 g proteină, dar pentru a avea un coeficient de siguranță se recomandă un minimum de 60—75 g proteine/zi.

Degradarea aminoacizilor. Prima etapă a acestui proces care se desfășoară la nivelul tuturor țesuturilor și în special în ficat, este *dezaminarea.* Gruparea aminică rezultată poate fi transferată pe un cetoacid, din care va rezulta aminoacidul corespunzător. Acest proces se numește *transaminare,* prin care se poate forma un aminoacid pe seama altui aminoacid.

Aminoacizii esențiali, care reprezintă 1/2 din numărul total (20) de aminoacizi, nu pot fi sintetizați în organism, sau sunt sintetizați în cantități insuficiente; ei trebuie să fie introduși pe cale alimentară.

În cazul în care gruparea aminică nu este folosită în transaminare, din ea vor rezulta produși azotați de excreție, care diferă la diverse grupe de animale (amoniac, uree, alantoină, acid alantoic, acid uric).

Formarea ureii are loc exclusiv în ficat. În lipsa ficatului sau în boli hepatice grave se acumulează amoniac în sânge, care este foarte toxic pentru organism, determinând starea de *comă hepatică.*

Acidul uric apare din scindarea purinelor sau prin sinteză din 5-fosforibozil pirofosfat și glutamină. La om, se excretă prin urină. Creșterea concentrației acidului uric din sânge poate genera *gută,* care poate reflecta un catabolism crescut al purinelor sau o reabsorbție renală crescută.

Tot ca produși finali ai catabolismului proteic apar: creatina, creatinina, acidul hipuric etc.

Creatina este sintetizată în ficat din metionină, glicocol și arginină. În mușchii striați ea este fosforilată, dând naștere la creatinfosfat, care este folosit pentru resinteza ATP-ului muscular. Creatinina, care se excretă prin urină, apare din fosfocreatină.

Creatinuria apare ca un produs de excreție normal la copii, femei gravide sau după naștere și, uneori, la femei negravide. La bărbat, cantitatea de creatină din urină este foarte redusă sau lipsește. Ea apare în cantitate mărită în toate condițiile asociate cu scindări musculare intense ca, de exemplu, inaniția, tireotoxicoză, diabetul zaharat și diferite afecțiuni primare și secundare ale mușchilor.

26.3.1. ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN REGLAREA METABOLISMULUI PROTEIC

Canalele informaționale ale hipotalamusului sunt reprezentate de aceiași *neuroni glucoreceptori* (GRN) și *glucosenzitivi* (GSN), care au intervenit în reglarea și a celorlalte metabolisme. Ei se găsesc la periferie (mucoasa intestinului subțire, pancreas, vena porthepatică), la nivelul

bulbului (aria postrema, NTS, nucleul nervului vag), și la nivelul hipotalamusului (nucleul ventromedian, dorsomedian, paraventricular și hipotalamusul lateral). Acești receptori reacționează nu numai la glucoză, ci și la alți metaboliți precum aminoacizi, peptide, diferiți hormoni etc., ale căror modificări sanguine sau din LCR reflectă variațiile stării metabolismului proteic. Receptorii periferici sensibili la aminoacizi ar putea furniza informații rapide referitoare la concentrația aminoacizilor, care se absorb la nivelul tubului digestiv. Semnalele transmise de la GRN și GSN periferici vor fi integrate la nivelul nucleului tractusului solitar (NTS) și ariei postrema cu semnalele transmise de receptori vasculari sau de la nivelul LCR din ventriculul IV, de unde pot declanșa reflexe vagale, care pot interveni în controlul absorbției și a metabolismului hepatic, sau vor fi transmise ascendent, unde vor suferi o prelucrare superioară la nivelul hipotalamusului. Cei mai eficienți aminoacizi s-au dovedit a fi glicina, alanina și acidul glutamic.

Hipotalamusul, prin controlul comportamentului alimentar sau al sistemului neuroendocrin implicat în controlul metabolismului proteic *„ajustează" metabolismul proteic* la necesitățile organismului. În condiții bazale, hipotalamusul influențează metabolismul proteic, cu precădere pe cale endocrină (Hefco, Artenie, 1977). În cazurile în care sunt solicitate modificări rapide ale metabolismului intermediar proteic, hipotalamusul poate acționa direct, pe cale nervoasă, prin conexiunile pe care le prezintă cu sistemul vegetativ simpatic și parasimpatic. Posibilitatea influenței nervoase directe asupra metabolismului proteic de la nivelul ficatului, a fost demonstrată pe un preparat nerv—ficat perfuzat „in situ" (Shimazu, 1983).

26.3.2. REGLAREA HORMONALĂ A METABOLISMULUI PROTEIC

Sinteza proteinelor poate fi reglată: prin creșterea concentrației componenților structurali ai căilor metabolice; prin controlul disponibilității substratului și prin influențarea vitezei reacțiilor enzimatice implicate în acest proces.

Somatotropina. Intensifică sinteza proteinelor celulare, cauzând *scăderea aminoacidemiei.* Stimulează transportul aminoacizilor în celulă. Intensificarea proteinosintezei ar putea fi determinată și de efectul lipolitic al STH-ului: intensificând lipoliza, se va reduce viteza de oxidare a aminoacizilor în scop energetic, încât ei vor deveni disponibili pentru biosinteză.

Insulina. Lipsa insulinei reduce proteinosinteza aproape de zero. Ea determină un *transport activ* al multor aminoacizi în interiorul celulelor, împărțind această funcție cu STH. Acționează direct asupra ribozomilor, intensificând procesul de translație. În lipsa insulinei ribozomii se inactivează. De asemenea, insulina intensifică rata de transcripție a ADN. Se pare că intensifică și formarea ADN-ului, prin care declanșează reproducerea celulelor.

La nivelul ficatului, *diminuează gluconeogeneza.* Deoarece substratul cel mai folosit pentru gluconeogeneză, este reprezentat prin aminoacizi,

inhibarea gluconeogenezei *conservă aminoacizii* în vederea proteinosintezei.

Administrarea separată a STH sau a insulinei nu intensifică procesul de creștere, în timp ce administrarea lor simultană intensifică acest proces. Probabil că prezența lor simultană este determinată de faptul că fiecare hormon afectează transportul diferiților aminoacizi, care sunt necesari creșterii.

Glucocorticoizii. Diminuează cantitatea proteinelor din majoritatea țesuturilor, cu excepția celor hepatice și plasmatice, unde cantitatea lor crește. Intensificând proteinoliza glucocorticoizii măresc aminoacidemia, furnizând substratul necesar *gluconeogenezei* și *cetogenezei hepatice*. Tot pe seama hiperaminoacidemiei, ficatul intensifică sinteza proteinelor hepatice și plasmatice.

Glucagonul. Diminuează pătrunderea aminoacizilor în celule, încât poate fi considerat hormon catabolizant.

Testosteronul. Intensifică proteinosinteza, în special, a proteinelor contractile din țesutul muscular striat.

Estrogenii. Intensifică proteinosinteza, dar efectul lor este aproape nesemnificativ comparativ cu testosteronul.

Tiroxina. Intensificând rata metabolică a tuturor celulelor, afectează indirect și metabolismul proteic. În deficit glucidic și lipidic, T_3 intensifică degradarea proteinelor în scop energetic. În prezența unor cantități suficiente de glucide, lipide și aminoacizi, T_3 intensifică proteinosinteza. În perioada de creștere, lipsa hormonilor tiroidieni inhibă creșterea prin diminuarea proteinosintezei. Deci, T_3 nu are un efect specific asupra metabolismului proteic dar poate avea un efect general, intensificând atât viteza reacțiilor catabolice, cât și a reacțiilor anabolice ale metabolismului proteic.

CAPITOLUL 27

METABOLISMUL ENERGETIC

În general, prin m e t a b o l i s m se înțelege totalitatea reacțiilor chimice, anabolice și catabolice, de la nivelul tuturor celulelor organismului.

Metabolismul energetic poate fi definit ca totalitatea schimburilor energetice dintre materia vie și mediul extern (ingerarea de alimente, eliberarea energiei potențiale și disiparea ei în mediul extern). Mărimea metabolismului energetic este evaluată, în mod obișnuit, prin cantitatea de căldură eliberată în timpul reacțiilor chimice.

27.1. CĂLDURA CA NUMITOR COMUN AL ÎNTREGII ENERGII ELIBERATE DE CORP

Energia conținută în alimentele ingerate nu este transferată în totalitate *ATP*-ului, care constituie sursa principală, nemijlocită, de energie pentru toate sistemele funcționale celulare; circa 50% din energia conținută în alimente este pierdută sub formă de căldură chiar în timpul formării ATP-ului. De exemplu, oxidarea completă a unui gram de glucoză, din care poate rezulta o cantitate de energie egală cu 686 Kcal (determinată în bomba calorimetrică) generează la nivelul organismului numai 38 molecule de ATP, din care, în condiții fiziologice, rezultă 12 Kcal/mol. Deci, circa 50% din energia potențială conținută în aliment este pierdută în mediul extern prin energie calorică, datorită imperfecțiunilor biochimice.

Transferul energiei sistemelor funcționale este însoțit din nou de pierderi de căldură, încât, în final, energia conținută în aliment nu va fi folosită de sistemele funcționale într-un grad mai mare de 20—25%.

Din cei 25% care ajung în sistemele funcționale de la nivelul celulelor, cea mai mare parte se transformă din nou în căldură din următoarele motive: în timpul proteinosintezei, energia cedată de ATP va fi înmagazinată în legăturile peptidice. Totuși, datorită transformărilor continui ale proteinelor, care au loc la nivelul țesuturilor, în timp ce se formează unele legături peptidice la nivelul anumitor proteine, alte legături peptidice sunt degradate. În acest din urmă caz, energia depozitată în legături peptidice este eliberată sub formă de căldură.

O parte din energia utilizată pentru contracția musculară servește pentru a învinge viscozitatea mușchiului sau a țesuturilor puse în mișcare; deplasarea țesuturilor vâscoase determină frecare, care generează căldură.

Propagarea potențialului de acțiune transformă energia electrică în căldură, care este eliberată în mediul exterior.

Energia cheltuită de inimă în timpul pompării sângelui determină distensia sistemului arterial. Distensia în sine reprezintă un rezervor de energie potențială, care se va transforma în energie cinetică în timpul diastolei ventriculare; curgerea sângelui prin sistemul vascular generează căldură datorită frecării elementelor sanguine între ele, cât și cu pereții vasului.

Din exemplele relatate mai sus se observă că aceste procese fiziologice atât de diferite între ele se caracterizează prin produsul energetic final comun — *căldura*. Totuși, contracția mușchilor scheletici face posibilă apariția unui nou produs final energetic, și anume, *lucrul mecanic extern*. În condiții optime randamentul lui este de 25%. Deci, în condițiile în care mușchii în activitate nu efectuează un lucru mecanic extern, toată energia provenită din alimentele ingerate este cedată în mediul extern sub formă de căldură; în condiții obișnuite, lucrul mecanic este răspunzător numai de câteva procente din totalul energiei finale, restul fiind sub formă de căldură.

Deci: $Ea = Lm + Ec \pm \Delta Ein$.

în care: *Ea* reprezintă energia conținută în alimentele ingerate; *Lm* — lucrul mecanic extern efectuat de organism; *Ec* — energia calorică cedată de organism mediului; Δ *Ein* — variația energiei interne înmagazinată în organism sub forma depozitelor de glicogen sau lipide.

Dacă *Lm* este convertit în căldură conform echivalentului caloric al lucrului mecanic (1 Cal = 427 Kgm), se poate calcula energia totală ($Et = Lm \pm Ec$).

Înlocuind în prima formulă $Lm + Ec$ cu Et, obținem: $Ea = Et \pm Ein$. Această ecuație stă la baza metodelor de determinare a metabolismului energetic.

În ce privește unitățile de energie, aceasta poate fi măsurată în ergi, jouli, kilowați-oră, wați-secundă, electronvolți etc. În fiziologie se utilizează, de regulă, *caloria*, care este definită drept cantitatea de căldură necesară pentru ridicarea temperaturii unui gram de apă cu 1°C. În exprimarea metabolismului energetic, se utilizează *kilocaloria* (numită și caloria mare, notată cu *C*) și care este egală cu 1000 calorii.

27.2. MĂSURAREA METABOLISMULUI ENERGETIC

Pentru evaluarea schimburilor energetice se determină fie energia calorică totală eliberată de organism în mediu *(Et)*, prin *calorimetrie directă*, fie conținutul caloric al alimentelor ingerate sau cantitatea de O_2 necesară pentru oxidarea lor, prin *calorimetrie indirectă*.

27.2.1. CALORIMETRIA DIRECTĂ

În metoda calorimetrică directă se măsoară direct cantitatea de căldură eliberată de organism. În acest scop, subiectul este introdus într-un calorimetru, care reprezintă o cameră izolată termic și suficient de mare, încât să se poată sta comod (fig. 390). Căldura cedată de organism este absorbită de apă, care circulă prin tuburi metalice în serpentină. Cunoscând debitul apei și temperatura ei la intrare și ieșire din calori-

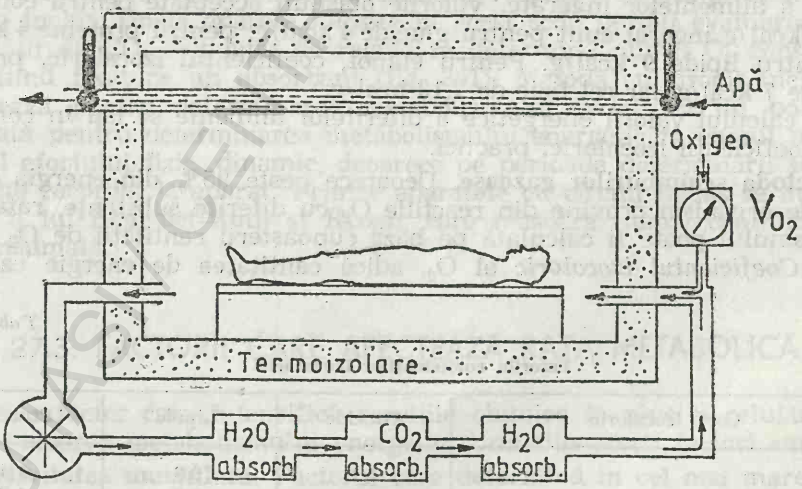


Fig. 390. Metoda calorimetriei directe. Se poate măsura și consumul de oxigen. (după Ruch, Patton).

metru, se poate determina cantitatea de căldură produsă de organism. La aceasta trebuie adăugată cantitatea de căldură înmagazinată de vaporii de apă produși în urma respirației pulmonare sau prin piele.

27.2.2. CALORIMETRIA INDIRECTĂ

Metoda bilanțului nutritiv. Această metodă cu caracter empiric, dar folosită în studiul alimentației colectivităților, se bazează pe stabilirea valorii rației alimentare de compoziție cunoscută, care să nu determine variații în greutatea corporală. În aceste condiții, Δ *Ein* devine zero. Cunoscând coeficientul izocaloric al principiilor alimentare (glucide, proteine, lipide), se calculează energia care va fi degajată prin oxidarea lor la nivelul țesuturilor.

Există 3 categorii de *coeficienți izocalorici:* fizici, fiziologici și practici.

Coeficienții izocalorici fizici reprezintă cantitatea de căldură, exprimată în kcal, degajată în urma arderii complete în bomba calorimetrică a unui gram de glucide, proteine sau lipide. Nu toate glucidele, proteinele sau lipidele prezintă aceeași valoare energetică. Totuși, în scop practic, se poate considera valoarea lor ca fiind de 4,1 kcal/g pentru glucide, 5,4 pentru proteine și 9,4 pentru lipide (tab. 11).

Coeficienții izocalorici fiziologici reprezintă cantitatea de căldură, în kcal/g, degajată în urma arderii în organism a unui gram din fiecare principiu alimentar în parte, până la formarea produșilor finali de catabolism. Deoarece oxidarea în organism a lipidelor și glucidelor generează aceiași produși finali ca și în bomba calorimetrică (CO_2 și H_2O), coeficienții lor fiziologici sunt identici cu cei fizici. În cazul proteinelor, produșii azotați finali care se secretă diminuează energia potențială la 4,2 kcal/g.

Coeficienții izocalorici practici. Deoarece o parte din alimentele ingerate nu sunt total digerate și nu se absorb în totalitate la nivelul tubului digestiv, eliminându-se parțial prin fecale, aceasta reduce valoarea calorică a alimentelor ingerate. Valorile obișnuit acceptate pentru conținutul în kcal/g ingerat sunt pentru glucide 4 kcal/g, pentru proteine 4 kcal/g și pentru lipide 9 kcal/g. Pentru etanol, coeficientul izocaloric, practic, este de 7 kcal/g, iar cel fizic de 7,13 kcal/g.

În calculul valorii energetice a diferitelor alimente se iau în considerare coeficienții izocalorici practici.

Metoda schimburilor gazoase. Deoarece peste 95% din energia degajată de organism provine din reacțiile O_2 cu diferite substanțe, rata metabolismului poate fi calculată pe baza cunoașterii cantității de O_2 utilizată. *Coeficientul izocaloric* al O_2, adică cantitatea de energie calorică

Tabelul 11

Valorile coeficienților izocaloriei

Coef. izocaloric	Glucide	Lipide	Proteine
Fizic	4,1	9,3	5,4
Fiziologic	4,1	9,3	4,2
Practic	4	9	4

degajată de organism în urma consumului unui litru de O_2, depinde de natura substratului care se oxidează. Pentru glucoză el este egal cu 5,01 kcal; pentru amidon 5,06 kcal; pentru lipide 4,7 kcal, iar pentru proteine 4,6. Pentru o dietă mixtă medie, cantitatea de energie eliberată în urma consumului unui litru de O_2 este de 4,825 kcal.

Natura substratului care se metabolizează în organism poate fi cunoscută pe baza *coeficientului respirator (CR)*, care reprezintă raportul între cantitatea de CO_2 degajată și aceea de O_2 consumată în aceeași unitate de timp. În cazul metabolizării glucozei, CR = 1, care rezultă din reacția:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O.$$

Atunci când se metabolizează principiile alimentare cu un conținut mai sărac în O_2 (lipide, proteine), o parte din O_2 se unește cu H_2 pentru a forma apa, încât cantitatea de CO_2 scade. Din această cauză CR va fi sub unu, și anume: pentru lipide este de 0,71; pentru proteine 0,81, iar pentru etanol 0,67.

Când se utilizează coeficientul respirator pentru stabilirea valorii izocalorice a O_2, trebuie să se țină seama de faptul că volumul de CO_2 expirat poate varia în funcție de alți factori decât intensitatea proceselor metabolice. Astfel, în caz de hiperventilație CR crește datorită eliminării crescute de CO_2. În cursul exercițiilor fizice tendința de acidoză, determinată de eliminarea excesivă de acid lactic, duce la creșterea cantității de CO_2 expirat, ca urmare a reacției acidului cu bicarbonatul standard.

Metoda schimburilor gazoase pentru evaluarea metabolismului energetic se utilizează în 2 variante: *cu circuit închis și deschis.*

În cazul metodelor cu circuit deschis subiectul inspiră aerul din atmosferă și expiră într-un recipient oarecare (sac Douglas sau spirometru Tissot). Se măsoară întregul volum de aer expirat, iar o probă este analizată pentru a stabili concentrația CO_2 și a O_2. Cunoscând concentrația și volumul aerului expirat, se poate calcula cantitatea totală de O_2 consumată și, respectiv, CO_2 degajat în unitatea de timp. Pe baza coeficientului izocaloric al O_2 se află valoarea metabolismului energetic.

În metoda cu circuit închis, subiectul respiră O_2 conținut într-un sistem închis. Unele aparate folosite în acest scop permit evaluarea și a cantității de CO_2 degajată; de regulă se determină numai O_2 consumat, CO_2 fiind fixat pe un absorbant (fig. 391). Metoda cu circuit închis se utilizează pentru determinarea metabolismului bazal; ea nu poate fi utilizată pentru determinarea metabolismului energetic în cursul muncii sau al efortului fizic, dinamic, deoarece pe perioada determinării subiectul este racordat la aparat. Printre aparatele cu circuit închis se numără acela a lui Benedict-Roth și Krogh, care măsoară numai cantitatea de O_2 consumată.

27.3. FACTORII CARE AFECTEAZĂ RATA METABOLICĂ

Orice factor care intensifică reacțiile chimice la nivelul celular mărește valoarea metabolismului energetic. Unii din acești factori sunt:

Activitatea musculară. Factorul care determină în cel mai mare grad modificări ale metabolismului energetic îl constituie activitatea musculară. Cheltuielile energetice variază direct proporțional cu activitatea

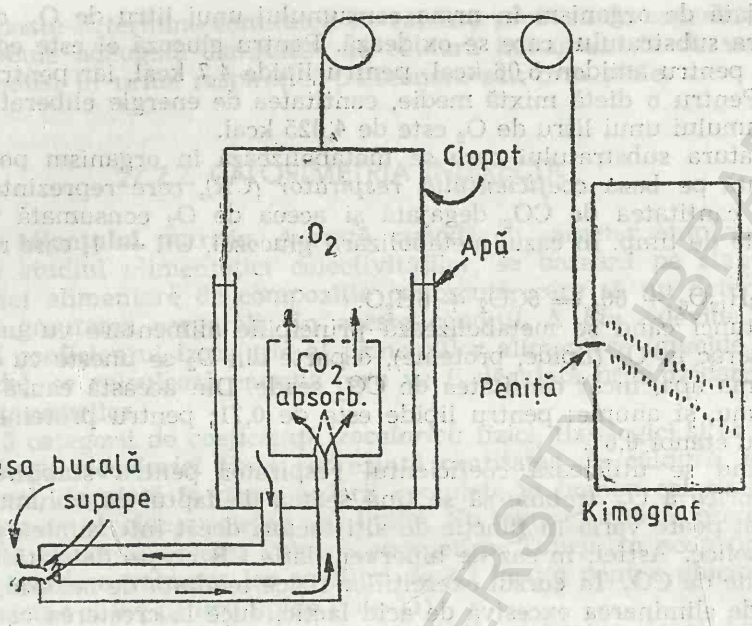


Fig. 391. Un spirometru aranjat pentru înregistrarea consumului de oxigen pe un kimograf în mișcare. Absorbantul de CO_2 evită acumularea lui în sistemul închis.

musculară. Cantitatea maximă de căldură, care poate fi degajată de un subiect sănătos, poate depăși de circa 20 de ori valoarea metabolismului bazal. O rată metabolică de 2—3 ori mai mare decât cea bazală este posibilă numai pentru o perioadă de timp, deoarece limita de asimilare a tubului digestiv este de circa 6.000 kcal/24 ore.

Activitatea intelectuală, spre deosebire de cea fizică, intensifică într-un grad nesemnificativ metabolismul energetic.

Măsurarea cheltuielilor energetice la diferite categorii profesionale, are o mare importanță pentru stabilirea valorii calorice a rației alimentare necesară pentru echilibrarea bilanțului energetic.

Acțiunea dinamică specifică a alimentelor. După ingestia alimentelor rata metabolismului crește. Aceasta este determinată, în parte, de reacțiile care însoțesc digestia, absorbția și depozitarea rezervelor la nivelul corpului. Creșterea metabolismului produsă de ingestia glucidelor sau a lipidelor este de circa 4%. După ingerarea lipidelor creșterea este tot de 4%, putând ajunge la 10—15%, cu o durată de 7—9 ore. După ingerarea proteinelor metabolismul crește cu 30%, uneori până la 50%, pe o durată de 3—12 ore. Acest efect al diferitelor alimente asupra valorii metabolismului energetic se numește *acțiune dinamică specifică a alimentelor (ADS)*. Cauza ADS mai mare pe care o au proteinele, comparativ cu celelalte alimente, nu este stabilită cu precizie, dar se pare că este determinată nu numai de eliberarea unei cantități mai mari de energie necesară digestiei sau absorbției proteinelor, ci și efectului stimulator al unor aminoacizi absorbiți asupra reacțiilor chimice de la nivelul celulelor, deci, un efect asemănător adrenalinei, noradrenalinei sau tiroxinei.

Temperatura mediului ambiant. La homeoterme, scăderea temperaturii mediului înconjurător declanșează intensificarea reacțiilor termogenetice în vederea menținerii temperaturii constante a corpului. Poikilotermele reacționează invers.

O intensificare a metabolismului energetic are loc și în urma expunerii animalelor homeoterme la temperaturi ridicate. În acest caz, consumul energetic suplimentar este determinat de intensificarea circulației, respirației, secreției sudorale necesare creșterii dependenței de căldură. Temperatura mediului ambiant, la care cheltuiala energetică de termoreglare este înlăturată, se numește *zona termică neutră* (sau *confort termic maxim*). Pentru omul îmbrăcat aceasta este de 20°C; la unele animale arctice (foca) această temperatură are valoarea între —30 și —40°C.

Variații ritmice. Valorile metabolismului energetic suferă variații circadiene sau sezoniere. Aceste variații nu sunt determinate numai de gradul de activitate a organismului în perioada respectivă, ci sunt dictate de „ceasurile biologice" interne. Astfel, la șobolan (animal nocturn), chiar în cazul când activitatea tubului digestiv sau activitatea motorie nu va fi modificată, se înregistrează o creștere a metabolismului energetic în perioada nocturnă (orele 20—24).

27.4. METABOLISMUL BAZAL

Prin metabolism bazal se înțelege minimul de energie necesară unui subiect în stare de veghe pentru întreținerea marilor funcții indispensabile vieții. Metabolismul bazal este metabolismul energetic determinat în condiții bazale, adică:

1) determinarea metabolismului bazal (MB) se face după 12 ore de inaniție, în vederea înlăturării ADS a alimentelor;

2) determinarea MB se face dimineața după o noapte cu somn liniștit, prin care se reduce la nivel minim activitatea SN simpatic sau a altor excitanți metabolici;

3) cu 30 minute înainte, cât și pe durata determinării MB, subiectul, cu toate că se află în stare de veghe, va sta complet relaxat în pat. În felul acesta se elimină efectul activității musculare asupra metabolismului;

4) efectul temperaturii va fi eliminat prin efectuarea MB într-o încăpere cu confort termic maxim;

5) toți factorii psihici și fizici cu efect excitant trebuie să fie excluși.

Metabolismul bazal, fiind metabolismul energetic în condițiile bazale cursul unui somn liniștit, producerea de căldură scade sub nivelul bazal cu 10—15%; scăderea ar fi determinată de diminuarea tonusului muscular și a activității SN simpatic.

Metabolismul bazal, fiind metabolismul energetic în condițiile bazale enumerate, astfel de afirmații ca „metabolism bazal în efort" sau „metabolismul bazal din timpul somnului" sunt incorecte.

Măsurarea MB se efectuează prin metoda schimburilor gazoase, o variantă a calorimetriei indirecte.

Exprimarea metabolismului bazal. De regulă, MB se exprimă pe unitate de greutate corporală, pe unitate de suprafață sau pe organismul

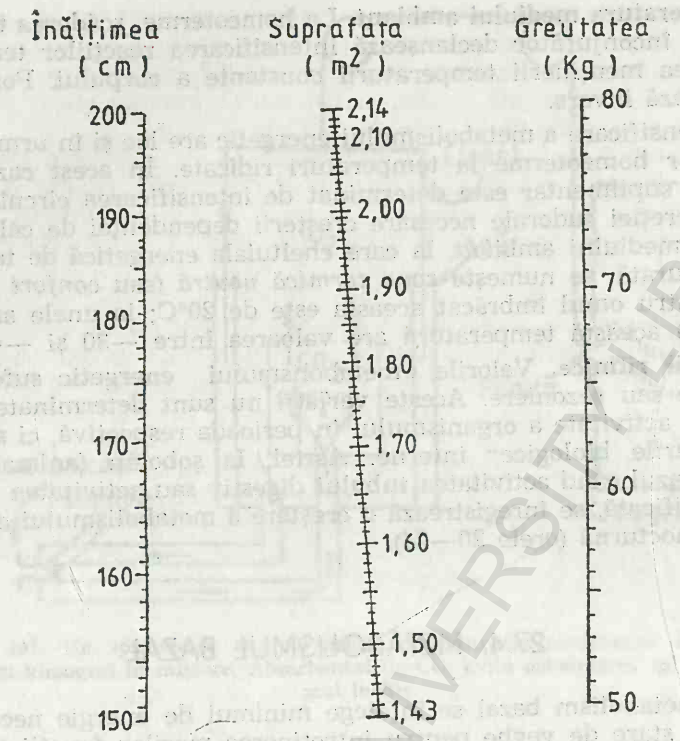


Fig. 392. Nomograma Du Bois pentru calcularea suprafeței corporale. Locul de intersecție a liniei drepte, ce unește înălțimea cu greutatea respectivă, cu linia suprafeței, indică suprafața respectivă (după B a c i u).

întreg. La om, el este egal cu 1 kcal/kg g.c./oră; 40 kcal/m^2/oră și respectiv de cca. 1.600—1.700 kcal/24 ore/70 kg.

Se preferă exprimarea MB pe unitate de suprafață corporală, deoarece valorile MB, în acest caz, sunt mult mai apropiate la indivizi de talie diferită, decât în cazul exprimării pe unitate de greutate corporală. Aceasta este determinat de faptul că intensitatea schimburilor energetice ar fi proporțională cu suprafața corporală, cea mai mare parte de căldură eliminându-se prin piele. Suprafața corporală se poate măsura cu ajutorul *nomogramei lui Du Bois* (fig. 392) sau se poate calcula cu ajutorul formulei: S (m^2) = greutatea $(kg)^{0,425}$ × înălțimea $(m)^{0,725}$ × 0,202 (după A. B r o w n).

Mai exactă ar fi exprimarea MB în funcție de *masa țesutului activ*, care este egală cu greutatea corporală minus greutatea țesutului adipos, care posedă un metabolism redus; a mineralelor, oaselor și a apei extracelulare. Din cauza dificultății de determinare a masei țesutului activ, acest procedeu nu s-a încetățenit în practica medicală.

De regulă, MB se exprimă în diferențe procentuale față de normal. Valorile normale sau standard sunt calculate din tabelele care însoțesc metabolimetrul, sau din figura 393. Astfel, dacă la un bărbat de 20 ani

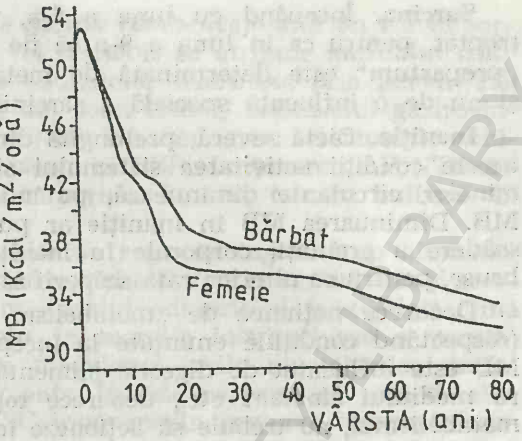


Fig. 393. Influența vârstei și a sexului asupra metabolismului bazal.

metabolismul standard este egal cu 38,5 kcal/m²/oră (v. fig. 393), iar valoarea determinată experimental la subiectul respectiv a fost de 48,3 kcal/m²/oră, în acest caz MB este egal cu +25,5% față de normal.

27.4.1. FACTORII CARE AFECTEAZĂ VALOAREA METABOLISMULUI BAZAL

Vârsta. Rata metabolică la copii în cursul primului an de viață, raportată la unitate de suprafață corporală, este de circa 2 ori mai mare decât la persoanele în vârstă. Aceasta se explică prin fenomenele de creștere.

Hormonii. Mulți hormoni influențează valoarea metabolismului. O importanță deosebită prezintă catecolaminele, în special *adrenalina*, care mobilizează și intensifică utilizarea glucidelor și lipidelor. De asemenea *hormonii tiroidieni* (T_3) intensifică metabolismul majorității țesuturilor. În hipertiroidism, metabolismul bazal (MB) se poate dubla, iar în hipertiroidism poate să scadă la 50—60%, comparativ cu valoarea normală. În lipsa metodelor mai specifice, determinarea MB servea ca test al activității tiroidei.

Hormonii androgeni pot mări MB cu 10—15%, în timp ce *estrogenii* intensifică metabolismul numai cu câteva procente, fără a avea o semnificație deosebită. Aceasta ar putea constitui o cauză a valorilor mai crescute a MB la bărbat, comparativ cu femeia de aceeași vârstă și greutate.

Somatotropina poate intensifica MB cu 15—20%, ca urmare a stimulării directe a metabolismului celular.

Stările febrile. În stări febrile, MB crește cu 14% pentru fiecare 1°C peste normal.

Clima. Subiecții din regiunile tropicale prezintă un MB cu 10—20% mai scăzut, comparativ cu subiecții ce trăiesc în zonele arctice. Se pare că această diferență ar fi determinată de adaptarea glandei tiroide care în zonele cu climă caldă își diminuează secreția, iar în zonele reci secreția este intensificată.

Sarcina. Începând cu luna a 6-a, valoarea MB al femeilor crește treptat, pentru ca în luna a 9-a să fie cu 20% peste normal. Creșterea „prepartum" este determinată de metabolismul suplimentar al fătului și nu de o influență specială a sarcinii asupra metabolismului matern.

Inaniția. Dieta severă, prelungită diminuează MB cu 20—30%. În aceste condiții activitatea sistemului simpatic și concentrația catecolaminelor circulante diminuează, putând contribui la scăderea valorilor MB. Diminuarea MB în inaniție ar putea explica modificarea ratei de scădere a greutății corporale în inaniție: inițial masa corporală scade brusc, pentru ca ulterior rata scăderii să diminueze.

Deoarece noțiunea de „metabolism bazal" (MB) este convențională (respectând condițiile enunțate la început), nu putem face afirmații că MB este influențat de digestia alimentară, activitatea fizică, temperatura mediului ambiant etc., deoarece toți acești factori, care intensifică metabolismul, nu trebuie să acționeze în perioada determinării MB. Altfel, valoarea obținută nu reprezintă MB ci metabolismul energetic din situația respectivă.

CAPITOLUL 28

ALIMENTAȚIA

28.1. MECANISMELE CENTRALE IMPLICATE ÎN REGLAREA ALIMENTAȚIEI

Organismele inferioare sunt „programate" genetic de a consuma continuu, cât timp au la dispoziție hrană. O dată cu apariția unor rezerve energetice, în special sub formă de lipide, organismele consumă hrană în mod intermitent și își dezvoltă un sistem de sațietate care reglează cantitatea de hrană ingerată la fiecare masă. Expresia finală a dezvoltării evolutive a sistemului reglator al alimentației este reprezentată prin formarea unui sistem de selecție a nutriției, care permite organismului de a alege dieta optimă pentru supraviețuire. Un rol important în reglarea alimentației, alături de principiile alimentare care se absorb, au peptidele și hormonii, care pot acționa direct asupra zonelor nervoase implicate în controlul comportamentului alimentar.

Modularea comportamentului alimentar are loc la diverse niveluri.

Scoarța cerebrală. Joacă un rol important în apariția sațietății, determinată de stimuli, care acționează asupra organelor de simț. De exemplu, hrănirea unei maimuțe timp îndelungat cu același aliment, chiar foarte apetisant (banane), determină diminuarea activității electrice corticale, care revine la normal după oferirea unui nou tip de aliment (stafide). Amigdala și hipocampul joacă un rol important în diferențierea unui aliment gustos de unul neapetisant.

Hipotalamusul. Intervine atât în menținerea motivației de alimentare, cât și în integrarea multiplelor semnale aferente cu rol în modularea semnalelor de sațietate.

Există tot mai multe date care acordă *rombencefalului* un rol important în reglarea alimentației. Un rol deosebit se atribuie *nucleului tractului solitar (NTS),* în integrarea semnalelor transmise prin nervii VII, IX, și în special prin nervul vag din zona limbii, tractusului gastro-intestinal, ficatului și *ariei postrema (AP)* care integrează semnalele echilibrului energetic transmise prin sânge și LCR. Lezionarea AP/NTS induce hipofagie și scăderea masei corporale. La om, tumora bulbară în AP determină același efect.

Aferențele periferice, responsabile de reglarea ingestiei de alimente, includ atât pe cele mediate de nervul vag și alți nervi senzitivi, cât și semnalele umorale din tubul digestiv. Gradul adipozității poate determina modificări hormonale, de exemplu, în secreția insulinei sau a prostaglandinelor la nivel central, care modulează ariile hipotalamice implicate în controlul ingestiei de alimente. În cele ce urmează vom detalia, sumar, mecanismele prin care SNC intervine în reglarea comportamentului alimentar.

28.1.1. ORGANIZAREA IERARHICĂ A PRELUCRĂRII INFORMAȚIILOR IMPLICATE ÎN CONTROLUL COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Unii neuroni își intensifică activitatea electrică proporțional cu doza de glucoză aplicată. Ei au fost denumiți *neuroni glucoreceptori (GRN)* (O o m u r a), care ar putea fi considerați ca *„neuroni ai sațietății".* Pe de altă parte, există neuroni, a căror activitate spontană diminuează proporțional cu doza de glucoză aplicată. Ei au fost denumiți *neuroni glucosenzitivi (GSN),* care ar putea fi considerați ca *„neuroni ai foamei"* (sau „neuroni ai alimentației").

Figura 383 redă organizarea ierarhică a componentelor chemoreactive care intervin în controlul alimentației prin semnale chimice. În această figură, fiecare organ sau nucleu, cu excepția ariilor corticale asociative, conține unități chemoreactive.

La periferie, unități care reacționează la glucoză se găsesc în vena porthepatică, în pancreas, duoden, jejun și ileon (v. fig. 383). Semnalele periferice de la unitățile glucoreceptoare și glucosenzitive fac releu în NTS, care conține GRN și GSN proprii, și în AP, care conține, de asemenea, GRN și GSN. Aria postrema (AP) deține un rol deosebit de important prin aceea că, fiind situată în afara barierei hematoencefalice, poate sesiza semnalele echilibrului energetic transmise prin sânge și LCR. La nivelul NTS sosesc și semnalele nervoase declanșate de excitarea receptorilor orofaringieni și de la restul receptorilor tubului digestiv, semnale transmise prin nervii VII, IX și X.

Folosind metoda „prânzului fictiv" *(fistula esofagiană),* s-a constatat că stimularea receptorilor orofaringieni declanșează starea de sațietate, dar de scurtă durată. Dacă se introduce un balon în stomac, pe care îl umflăm treptat cu aer, starea de sațietate apare mai repede comparativ cu prânzul fictiv. Distensia constituie un semnal major al stopării ingestiei de alimente. Excitațiile de la nivelul receptorilor de întindere din stomac sunt conduse prin nervul X în NTS, determinând apariția senzației de sațietate.

Apariția senzației de sațietate, determinată de pătrunderea alimentelor în stomac, s-ar putea să fie mediată și de secreția unor *hormoni de sațietate,* al căror efect este mediat tot de nervul vag (n. X). Într-adevăr, senzația de sațietate apare în faza preabsorbtivă, deci cu mult înainte ca alimentele să fi suferit transformări digestive și să fi putut reface homeostazia mediului intern prin absorbția lor. Totuși, intervenția acestor 2 mecanisme (receptorii orofaringieni și gastrici de distensie) nu este indispensabilă și chiar în absența lor sistemele de reglare funcționează eficient.

Prima integrare a semnalelor periferice cu informațiile privitoare la tipul și concentrația substanțelor chimice din sistemul vascular și LCR de la nivelul ventriculului IV are loc în NTS cu care AP prezintă conexiuni reciproce. Nucleul motor al nervului vag (DMV), care prezintă conexiuni cu NTS, este prevăzut, de asemenea, cu GRN. Informațiile integrate la nivelul NTS, sunt transmise atât ascendent, unde vor suferi o prelucrare superioară, cât și descendent, deservind reflexele vagale, prin intermediul cărora se declanșează răspunsurile viscerale adecvate.

Semnalele din NTS, care sunt transmise ascendent, ajung în hipotalamusul lateral (LH), nucleul paraventricular (PVN) și aria amigdalei, unde neuronii GS și GRN din LH, PVN, dorsomedial hipotalamic (DMH) și ventromedial hipotalamic (VMH) le integrează cu informațiile generate de substanțele chimice prezente în sânge și LCR de la nivelul ventriculului 3.

Majoritatea semnalelor de sațietate generate de alimentele consumate au originea sau trec prin zona hipotalamică mediană (VMH, PVN), iar majoritatea evenimentelor nervoase și a răspunsurilor chimice care, probabil, inițiază alimentația, au originea sau trec prin LH.

După cum s-a prezentat în capitolul reglării nervoase a metabolismelor intermediare GRN și GSN nu sunt specifici glucozei, ci reacționează și la alți metaboliți ai glucozei, cum ar fi metaboliții acizilor monoglucidici la lipide (acidul oleic, palmitic, 3-hidroxibutiric), la proteine (o serie de aminoacizi, peptide), la hormoni, factorii acizi și bazici de creștere a fibroblastului etc. a căror concentrație reflectă starea de foame sau de sațietate a animalului.

Prin intermediul conexiunilor care există între ariile asociative corticale și hipotalamus, se realizează integrarea informațiilor prelucrate la nivelul hipotalamusului, cu cele provenite de la alte modalități senzoriale (olfactive, optice, acustice), în vederea elaborării comenzilor legate de alimentație. Aceste comenzi sunt transmise pe căi descendente care merg paralel cu căile ascendente (v. fig. 383); pe de altă parte, pleacă comenzi spre zonele motorii corticale prin care se va controla sistemul motor prin căile piramidale și extrapiramidale.

28.1.2. RĂSPUNSUL NEURONILOR IMPLICAȚI ÎN CONTROLUL COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR LA STIMULI GUSTATIVI, OLFACTIVI SAU ALȚI STIMULI EXTERNI

Circa 2/3 din numărul total de neuroni din LH nu reacționează la glucoză sau alți compuși chimici din mediul intern, din care cauză au fost numiți *neuroni glucoinsensibili (GISN).*

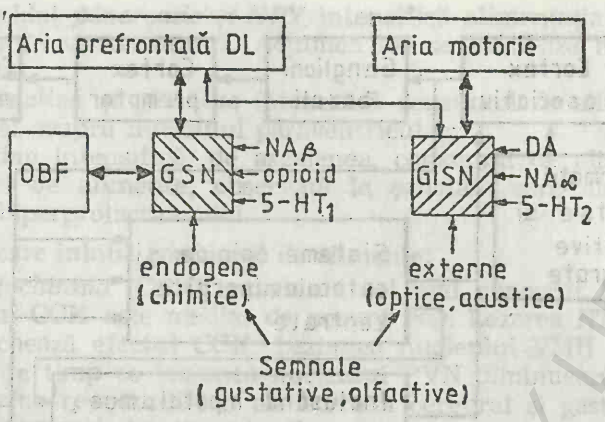


Fig. 394. Organizarea neuronilor glucoreceptori (*GRN*) și glucoinsensibili (*GISN*) din LHA, cu indicarea implicării lor în prelucrarea semnalelor, endogene și exogene, legate de alimentație:

OBF — aria orbito-frontală; *DL* — aria prefrontală dorsolaterală; grosimea liniilor indică numărul de fibre ce leagă aria LH și zonele corticale; neurotransmițătorii — *NA* — noradrenalina; *DA* — dopamina; *5 — HT* — serotonina (după O o m u r a și col., 1991).

Majoritatea neuronilor GSN (70%) reacționează și la stimuli gustativi și olfactivi, în timp ce proporția neuronilor GISN care reacționează la acești excitanți este mai redusă (21%), dar mai discriminativă, în sensul că reacționează numai la anumiți stimuli aversivi (dietă nepalatabilă, anumite mirosuri care provoacă repulsie etc.).

La șobolan, convergența semnalelor gustative și olfactive are loc la nivelul NTS și al scoarței orbitofrontale (OBF), iar la primate, la nivelul insulei, scoarței OBF și al nucleului central amigdalian. Reactivitatea diferită a acestor două categorii de neuroni s-ar putea datora conexiunilor anatomice: neuronii GS prezintă conexiuni cu aria asociativă multimodală din scoarța prefrontală-orbitofrontală, în timp ce GISN prezintă multiple conexiuni cu ariile corticale motorii și puține legături cu aria prefrontală-orbitofrontală (fig. 394). De asemenea, neuronii GS primesc, alături de aferențele gustative și olfactive, semnale generate de substanțele chimice endogene și de sistemele beta-noradrenergice, opioide și 5-H_1. Neuronii GIS primesc aceleași semnale gustative și olfactive, la care se adaugă semnale provenite de la alte modalități senzoriale (auditive, optice), ca și intrările de la sistemele dopaminergice (DA), alfa-noradrenergice (α NA) și serotoninergice (5-HT_2) (fig. 394). Aria prefrontală dorsolaterală „recunoaște" ingestia alimentelor palatabile, nepalatabile sau lipsa alimentelor. În prezența unui aliment gustos, neuronii ariei prefrontale DL își intensifică activitatea, iar în cazul unui aliment nepalatabil sau absent, neuronii nu reacționează. Neuronii activați prin recompensă, stimulează sistemul dopaminergic (DA), noradrenergic (NA) și opioid. Din aceste sisteme activate, cât și din sistemul limbic, sunt retransmise semnale spre scoarța prefrontală (fig. 395).

Probabil, și în cazul controlului actelor motorii voluntare, ideea comportamentului alimentar apare în *ariile de motivație* și *ariile asociative*. Cortexul asociativ activează ganglionii bazali și aria premotorie, unde

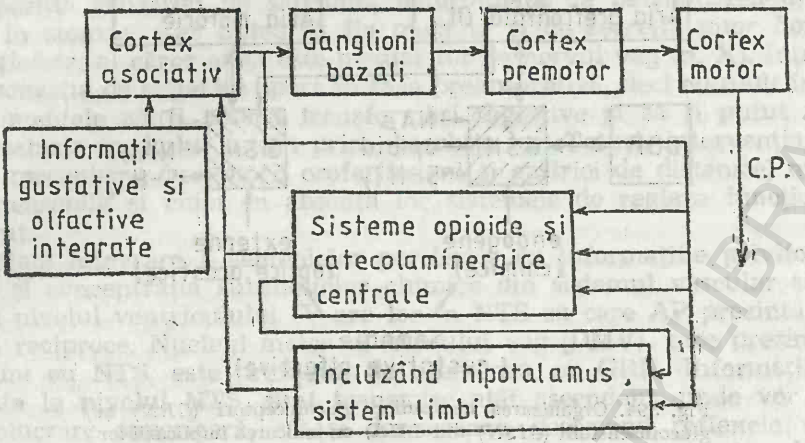


Fig. 395. Sistemele și căile prin care scoarța cerebrală interacționează cu sistemul limbic în controlul alimentației. O parte din sistemele „feedback" sunt pozitive, iar altele sunt negative; *CP* — căile piramidale (modificat, după Oomura și col., 1991).

sunt cantonate „planurile și programele" actelor motorii. Cortexul motor reprezintă ultima stație de conversie a planului mișcării în programul mișcării și începutul lanțului structurilor, reprezentate prin căi piramidale și extrapiramidale responsabile de executarea mișcărilor (v. fig. 495).

Zonele corticale asociative și ale sistemului limbic, par să joace un rol deosebit de important în special în declanșarea comportamentului alimentar de căutare a hranei, fiind răspunzătoare și de calitatea alimentelor preferate — procese la care și-a adus contribuția și hipotalamusul. Deci, hipotalamusul ne apare numai ca o verigă importantă din lanțul structurilor nervoase implicate în controlul ingestiei de alimente.

28.1.3. NEUROPEPTIDELE CA REGLATORI AI COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Mecanismele prin care peptidele modifică comportamentul alimentar nu sunt complet elucidate. De exemplu, ele ar putea diminua locomoția, viteza de golire a stomacului, intensifică consumul de O_2, modulează glicemia, modifică secreția hormonilor, reglează temperatura corpului și multe alte funcții vegetative și sexuale.

Peptidele care intensifică ingestia de alimente:

— *insulina*, administrată periferic, stimulează ingestia de alimente, ca urmare a hipoglicemiei care se instalează;

— *motilina* intensifică motilitatea gastro-intestinală în perioada interdigestivă, prin care se activează evacuarea stomacului și a intestinului. Ca urmare, se diminuează intensitatea semnalelor de sațietate generate de distensia gastro-intestinală;

— *substanțele opioide* intensifică consumul de alimente prin acțiunea lor asupra unor zone hipotalamice și extrahipotalamice;

— *polipeptidul pancreatic și NPY* intensifică alimentația în urma administrării lor în ventriculul 3. Acțiunea lor se limitează numai asupra hipotalamusului;

— *noradrenalina* și *galanina* intensifică consumul de alimente, acționând în special asupra nucleului paraventricular;

— *prolactina* intensifică, de asemenea, consumul de alimente. Creșterea ingestiei de alimente, observată la șobolani care alăptează, s-ar putea datora hiperprolactinemiei.

Peptidele care inhibă consumul de alimente:

— *colecistochinina* (CCK) reprezintă cel mai cunoscut factor de sațietate. Efectul CCK este mediat de nervul vag. Lezarea NTS și al ariei postrema blochează efectul CCK. Leziunea nucleului VMH nu afectează efectul CCK, în timp ce leziunea nucleului PVN diminuează acest efect;

— *bombezina* reprezintă un alt hormon cerebral și gastro-intestinal, care reduce consumul de alimente. Ea acționează asupra nucleului VMH, PVN, al amigdalei și substanței cenușii periapeductale;

— *calcitonina* (CT) diminuează consumul de alimente. Deoarece în urma ingestiei de alimente concentrația CT din sânge se poate dubla, s-a sugerat că ea ar putea servi ca hormon al sațietății, inhibând activitatea neuronilor GSN din LH;

— *insulina* administrată central, diminuează consumul de alimente.

— *somatostatina-14, ADH* și *glucagonul* au efect anorectic. Deoarece concentrația glucagonului din sânge se poate dubla în timpul alimentației, el ar putea inhiba activitatea neuronilor GSN din LH;

— recent au fost identificați alți 2 compuși implicați în controlul ingestiei de alimente. Este vorba de *factorul acid (aFGF) și bazic (bFGF) de creștere a fibroblastului.* Secreția lor de către celulele ependimale, tanicite și unele celule gliale, în special din zonele circumventriculare, se intensifică sub acțiunea glucozei după actul alimentației. aFGF este considerat cel mai potent inhibitor al alimentației (O o m u r a, 1992);

— efect inhibitor asupra alimentației manifestă și *serotonina* și *histamina;*

— *corticoliberina, tiroliberina, neurotensina,* administrate în PVN, diminuează ingestia de alimente;

— *acidul 3-hidroxibutiric,* un corp cetonic endogen, a cărui concentrație crește în decursul inaniției, ar putea fi răspunzător de anorexia care se instalează la șobolan sau om după inaniție.

28.2. RAȚIA ALIMENTARĂ ȘI NECESARUL ÎN PRINCIPII NUTRITIVI

La om, prin rația alimentară se urmărește satisfacerea nevoilor variabile ale organismului sub aspect energetic, plastic și funcțional, fără a cauza obezitatea.

Necesitățile calorice. Un om de 70 kg prezintă un *metabolism bazal* de circa 1650 kcal. Cheltuiala de energie, determinată de ingestia de alimente *(ADS a alimentelor)* se ridică la circa 200 kcal.

Șederea pe scaun timp de 8 ore necesită, în plus, circa 300 kcal. Dacă la aceasta se adaugă un exercițiu fizic ușor de o oră, constând în plim-

bare, se cheltuiește încă un plus de 240 kcal. Deci, energia necesară efectuării numai a funcțiilor esențiale, este de circa 2 500 kcal/24 ore.

Dacă subiectul efectuează o muncă fizică necesitățile energetice cresc proporțional cu intensitatea acesteia, putând ajunge la 4.500—5.000 kcal/24 ore.

Nevoile energetice ale organismului animal sunt acoperite prin consumarea glucidelor, proteinelor și lipidelor. Cu toate că energia necesară poate fi obținută numai dintr-o singură categorie de alimente, în alimentația corectă, științifică, aceste 3 categorii de alimente trebuie să se găsească într-o anumită proporție, la care se vor adăuga sărurile minerale și vitaminele.

Necesarul de glucide în dietă. Metabolizarea insuficientă a glucidelor la nivelul organismului, care alimentează în principal *ciclul citric*, intensifică metabolizarea lipidelor în așa măsură, încât poate apărea cetoza.

Glucidele servesc și ca sursă rapidă de energie, care nu poate fi înlocuită cu alte principii alimentare, având și un rol de cruțare a rezervelor de lipide și proteine corporale.

În condiții de inaniție și de repaus, 70—80% din totalul glucozei circulante sunt consumate de creier, iar restul este consumat în special de hematii.

În condițiile țării noastre, glucidele acoperă 50—60% din valoarea calorică a alimentelor. Prezentând o valoare calorică de 4 kcal/g, necesarul lor este 6 g/kg g.c./zi sau de 380—400 g/24 ore. Zilnic, este necesar un minim de 40—60 g de glucide.

Principalele surse de glucide sunt pâinea, cartoful și orezul. Ratia excesivă de glucide, care sunt sărace în Ca, duce la deficit calcic. Ratia exclusivă cu glucide rafinate duce la carență de vitamină B_1 (boala beri-beri), vitamină necesară metabolizării glucidelor și care lipsește din orezul decortic sau făină purificată.

Necesarul de lipide. Lipidele sunt necesare atât sub aspect energetic, cât și plastic și funcțional. Lipsa lipidelor din alimentație determină oprirea creșterii, predispune la leziuni ale pielii și rinichilor și determină instalarea infertilității. Adăugarea acidului linoleic în ratie reface creșterea la valori normale, iar acizii linoleic și arahidonic tratează toate deficiențele semnalate. Acești 3 acizi grași sunt *acizi grași esențiali*, fiind precursori ai prostaglandinelor, tromboxanilor, leucotrienelor, prostaciclinei și a altor compuși înrudiți.

Lipidele trebuie să acopere 25—35% din totalul caloriilor, procentele cele mai ridicate fiind prevăzute pentru copii. În condițiile efortului fizic intens, lipidele reprezintă furnizorul ideal de energie, prin marea lor valoare calorică (9 kcal/g).

Necesarul de lipide este de circa 1 g/kg g.c./24 ore. Pentru populația adultă, circa 1/2 din totalul lipidelor trebuie să fie de origine animală, în timp ce la adolescenți și copii, proporția lipidelor de origine animală (lapte, produse lactate, unt) ajunge până la 85% din total.

Grăsimile animale reprezintă o sursă importantă de vitamină A și D. O ratie hiperlipemică produce travaliu digestiv mărit, solicită ficatul, generează hipercolesterolemie și obezitate, fiind unul din factorii bolilor cardiovasculare.

28.2.1. NECESARUL DE PROTEINE

Organismul metabolizează zilnic o cantitate obligatorie de 20—30 g proteine. Pentru a evita scăderea proteinelor structurale și a asigura un coeficient mărit de siguranță, se recomandă un consum zilnic de 60—75 g proteine, adică 1 g/kg g.c./zi. Aceasta reprezintă circa 15% din totalul caloriilor. Cantitatea de proteine din rație crește obligatoriu la 1,5—2 g/kg.c./zi la femei gravide, iar la copii, în perioada de creștere, până la 3,5 g/kg g.c./zi. Din totalul proteinelor consumate, 50% la adulți, 60% la adolescenți, peste 85% la copii, trebuie să fie de origine animală (carne, ouă, lapte, brânză, pește), bogate în aminoacizi esențiali.

Aportul proteic trebuie să acopere, în primul rând, necesarul de *aminoacizi esențiali*. Deficitul sau lipsa lor va determina, la copii, tulburări în creștere și dezvoltare, iar la adulți, probleme în perioada de refacere.

O alimentație excesivă în proteine are inconvenientul creșterii în sânge a produșilor de catabolism proteic, din care acidul uric are efecte nocive. De asemenea, din oxidarea proteinelor se pierde o cantitate mai mare de energie comparativ cu alte substanțe, datorită ADS (acțiunii dinamice specifice) crescute și substanțelor azotate excretate, care mai conțin energie. De aceea, sub raport biologic, proteinele sunt neeconomice și nerecomandabile ca surse energetice.

Referitor la repartizarea pe parcursul zilei a consumului alimentelor, se recomandă, pentru o persoană adultă din grupa de efort mic sau mediu, să consume 30% dimineața, 50% la prânz și 20% seara.

28.2.2. NECESARUL DE MINERALE

Pentru a menține o stare normală de sănătate, este necesară prezența unor elemente minerale în dietă. Rolul Na, K, Cl, Ca și al altor **macroelemente** a fost prezentat la capitolele respective. Asigurarea organismului cu mineralele esențiale (Na, K) nu ridică probleme deosebite, deoarece este foarte dificil de a prepara o hrană care să nu conțină aceste elemente. Sodiul poate ridica probleme numai în cazul unor pierderi masive din corp prin fecale, transpirații sau urini.

În dietă este necesară prezența unor **microelemente**. S-a constatat, cel puțin la animale de experiență, că lipsa sau excesul unor microelemente poate cauza boli grave.

Printre microelementele indispensabile, cel puțin la animale, intră: arseniul, cromul, cobaltul, cuprul, fluorul, iodul, fierul, magneziul, molibdenul, nichelul, seleniul, vanadiul, zincul.

Fierul intră în alcătuirea hemoglobinei, unde se găsesc 2/3 din totalul Fe din corp. Citrocromii, care conțin Fe, se află în mitocondriile tuturor celulelor. Deficitul de Fe determină *anemie*.

Cobaltul intră în alcătuirea vitaminei B_{12}.

Iodul. Deficitul de iod, determină dereglări ale tiroidei.

Zincul reprezintă o parte componentă a multor enzime, printre care și carboanhidraza, care catalizează reacția de combinare a CO_2 cu H_2O la nivelul capilarelor venose și eliberarea rapidă a CO_2 la nivelul alveolelor pulmonare. Carboanhidraza este prezentă și în celulele nefronului, celulele epiteliale ale multor glande, în mucoasa gastrointestinală.

De asemenea, zincul este un component al lactat-dehidrogenazei și al unor peptidaze. Deficitul de Zn determină ulcerații ale pielii, deprimă răspunsul imun și determină *hipogonadism.*

Cuprul. Deficitul de Cu determină anemie, modificări ale procesului de osificare și, probabil, hipercolesterolemie.

Cromul. Deficitul de crom mărește rezistența țesuturilor la insulină.

Magneziul, care în mediul intracelular este egal cu 1/6 din cantitatea de K^+, funcționează ca un catalizator al multor reacții legate, în special, de metabolismul glucidelor. În mediul extracelular se află în cantitate redusă. Creșterea concentrației Mg^{2+} din LEC *deprimă activitatea SNC* (efect sedativ) și *diminuează contracția* musculară. Acest ultim efect poate fi blocat prin administrarea Ca^{2+}. Scăderea concentrației Mg din LEC provoacă *iritabilitatea* SNC, *vasodilatație* periferică și *aritmii* cardiace.

Lipsa microelementelor este rar întâlnită, deoarece ele se găsesc, de regulă, în alimente.

Excesul unor microelemente poate deveni toxic pentru organism. De exemplu, excesul de fier, determină hemocromatoză; excesul de cupru provoacă leziuni ale creierului, iar excesul de aluminiu provoacă demență, care amintește de boala Alzheimer.

CAPITOLUL 29

POIKILOTERMIA, HOMEOTERMIA ȘI HETEROTERMIA

Sub raportul temperaturii corporale organismele animale se împart în **homeoterme** (păsările și mamiferele), adică organismele care prezintă capacitatea de a-și menține temperatura corpului în limite normale, „programate genetic", independent de variațiile termice ale mediului ambiant și organismele **poikiloterme** (nevertebratele, peștii, batracienii și reptilele), care își modifică temperatura internă în funcție de temperatura mediului, menținându-se la valori ușor superioare (2—3°C) acestuia. Alături de homeo- și poikiloterme se situează grupa animalelor **heteroterme,** unde, prin convenție, au fost incluse unele păsări și mamifere, care își pot regla temperatura corpului prin mecanisme fiziologice, dar în anumite perioade ale anului abandonează homeotermia, trecând la stadiul animalelor poikiloterme.

Temperatura reprezintă factorul de mediu, care, exercită cea mai puternică influență asupra proceselor biologice vitale și metabolice și, prin intermediul acestora, asupra tuturor celorlalte procese și fenomene biologice. Într-adevăr, ridicarea temperaturii determină creșterea energiei cinetice a moleculelor care reacționează, și prin aceasta intensifică rata reacțiilor chimice.

Van't Hoff (1898) a enunțat o regulă socotită empirică, conform căreia creșterea temperaturii cu 10°C intensifică viteza reacțiilor de 2—3 ori. Se admite că, la poikiloterme, cel puțin în cazul anumitor limite termice, procesele biologice se supun acestei reguli.

29.1. COMPENSAREA TERMICĂ LA POIKILOTERME

La poikiloterme, mecanismele de compensare termică pot fi împărțite în: *biochimice, neuroendocrine* și *comportamentale.*

29.1.1. ADAPTĂRI BIOCHIMICE

Apa. În acest cadru se urmăresc, în special, modificările privind conținutul în apă al țesuturilor, organizarea lipidelor, structura proteinelor și formarea produșilor finali toxici.

Metabolismul se desfășoară în soluții apoase, de unde rezultă că viața este posibilă numai când apa se găsește în stare lichidă. În realitate, domeniul termic al vieții este mai îngust decât „diapazonul termic" pentru apa în stare lichidă (0—100°C), rar depășind 0—50°C. De regulă, temperaturile extreme acestor limite inhibă reacțiile enzimatice vitale, sau determină modificări ireversibile ale proteinelor sau lipidelor.

În mediile foarte reci sunt cunoscute unele modalități de *prevenire a formării cristalelor de gheață,* care ar putea leza celulele prin rupturi mecanice sau prin extragerea apei din mediul de reacție, ceea ce ar determina o creștere puternică a concentrației soluțiilor din LEC, urmată de deshidratare celulară. Astfel, midiile și scoicile supraviețuiesc la —22°C, având circa 75% din apă, sub formă înghețată, iar lichidele din țesuturi ating concentrații ce depășesc de 4 ori valorile normale. Toleranța la salinitatea crescută pare a fi determinată de faptul că *apa intracelulară* se află în special sub formă *legată;* într-adevăr, în timp ce la majoritatea organismelor, celulele conțin circa 4,5% apă sub formă legată, la *Mytilus* (midie), în medii foarte reci, această valoare se ridică la 20%, formă de apă care este incapabilă de a fi extrasă pe cale osmotică.

Temperatura. Efectul nociv al temperaturilor joase poate fi evitat prin *modificarea punctului de congelare,* prin sinteza și acumularea substanțelor crioprotectoare (antigel). Astfel, la larvele himenopterului canadian *Bracon cephi,* la care s-au înregistrat cele mai joase temperaturi tolerate de metazoare (—40°C), s-a identificat în corpul animalului, ca „soluție antigel", o combinație formată din *glicerol* și *sorbitol.* O dată cu scăderea temperaturii mediului apare glicerolul din glicogen, pe care îl resintetizează o dată cu revenirea temperaturii la valoarea normală.

Peștii din apele puțin adânci din fiordurile Labradorului înoată în apele înghețate la temperatura de —1,7—1,8°C, protejați de o soluție sintetizată iarna și care dublează concentrația osmotică a lichidelor corporale.

La diverse grupe de pești, au fost identificate diferite substanțe osmotice. De exemplu, la peștii din zona temperată, aclimatizarea la temperaturi joase determină chiar scăderea electroliților plasmatici, deși osmolalitatea totală crește pe seama substanțelor organice cu moleculă mică. La *Fundulus* acest rol e îndeplinit de *glucoză.* La peștii polari cresc proteinele sau glicoproteinele. Glicoproteinele unor pești antarctici prezintă o greutate moleculară de cca 21 500, având, ca și glicerolul, multe grupări hidroxilice, de activitatea cărora este legată proprietatea de antigel a acestor substanțe.

În vederea compensării termice, prezintă importanță și *modificările în structura lipidelor,* în special ale celor din membranele celulare. Într-adevăr, lipidele speciilor ce trăiesc la diferite latitudini prezintă o compoziție diferită. Astfel, salmonidele din apele nordice ale Pacificului au lipide cu punct de topire inferior lipidelor extrase de la organismele ce trăiesc în zonele sudice.

Lipidele, în afara participării lor în structura membranelor celulare, ar putea îndeplini un rol esențial în reacțiile enzimatice. Multe enzime mitocondriale conțin lipide ca parte esențială a structurii lor. De exemplu, succindehidrogenaza carasului auriu, aclimatizat la 5°C sau 25°C, prezintă mari variații. În timpul aclimatizării la rece se sintetizează unele bioenzime (izoenzime), care sunt mai bine adaptate pentru cataliză la temperaturi joase.

La temperaturi extreme pot apărea diferiți metaboliți, care pot altera protoplasma grăbind procesul letal. În țesuturile lezate au fost identificate diverse substanțe toxice, precum *histamina,* ce intensifică permeabilitatea celulelor, sau *tromboblastina,* care coagulează proteina.

29.1.2. MECANISME NEUROENDOCRINE

Sistemul nervos. Moartea termică a organismelor pluricelulare pare a fi cauzată, în ultima instanță, de afectarea funcționării SNC, urmată de dispariția unor reflexe vitale ca respirația și ritmul cardiac. La *Raja* s-a constatat că, o dată cu creșterea temperaturii mediului, automatismul cardiac, sinapsele mioneuronale și mișcările peristaltice ale intestinului au fost mai afectate comparativ cu mușchii striați.

Temperatura joasă blochează inițial reflexele condiționate, după care urmează cele necondiționate și conductibilitatea nervului.

Cu ajutorul potențialelor evocate, s-a putut constata că, la pești, apare o adaptare a funcționării SN în urma transferării lor din apă cu temperatura de 10°C în apă la 4°C.

Sistemul endocrin este, de asemenea, implicat în compensarea termică. Ritmul sezonier al activității endocrine de la poikiloterme ar putea sta la baza procesului de aclimatizare. Carasul menținut în laborator în condiții de temperatură constantă este mai rezistent vara la căldură și iarna la frig *(Hoar).* Modificările compensatorii în funcția sistemului neuroendocrin, observate la poikilotermele evoluate, joacă un rol semnificativ în compensarea termică.

29.1.3. REGLAREA COMPORTAMENTALĂ

Din punct de vedere filogenetic, reglarea comportamentală reprezintă un mecanism vechi, care poate fi declanșată prin excitarea termoreceptorilor. La poikilotermele terestre, termoreglarea comportamentală (adăpostirea, deplasarea în locuri mai caude, gregarismul, modificări posturale etc.) prezintă importanță deosebită în vederea evitării temperaturilor extreme, sau pentru creșterea temperaturii corporale, necesare efectuării anumitor acte.

Termosenzorii. La unele poikiloterme aceştia sunt foarte bine dezvoltaţi. De exemplu, termosenzorii din zona capului şerpilor cu clopoţei, pot decela diferenţe termice de ordinul 0,001—0,005°C, sensibilitate folosită atât pentru detectarea prăzii, cât şi pentru orientarea spre zonele calde sau reci.

După D a j o z, poikilotermele se împart în 3 categorii: *cicloterme, chimioterme* şi *helioterme.*

Ciclotermele prezintă temperatura corpului apropiată de temperatura mediului înconjurător.

Chimiotermele au posibilitatea de a-şi ridica temperatura corpului printr-o intensă activitate musculară. De exemplu, fluturii din familia sfingidelor, înainte de a-şi lua zborul, realizează temperatura necesară acestui act prin bătaia pe loc a aripilor. Tot chimioterme sunt şi albinele sau femelele de piton în timpul incubărilor ouălor.

Heliotermele sunt reprezentate prin numeroase insecte şi reptile care se încălzesc la soare, adoptând o poziţie care asigură o expunere optimă acţiunii razelor solare.

Reglarea comportamentală este asociată şi cu variaţiile colorităului pielii, care, în vederea unei absorbţii maxime a energiei solare, se închide la culoare prin activitatea cromatoforilor.

29.2. FILOGENIA HOMEOTERMIEI

Din cele câteva exemple expuse, în cele ce urmează, vom vedea că reacţiile fiziologice de pază, utilizate de homeoterm în vederea termoreglării, se regăsesc în diferite grade de dezvoltare şi la unele poikiloterme.

În special la numeroase reptile temperatura corpului poate fi menţinută constantă prin reacţii comportamentale asociate cu 4 reacţii fiziologice: *termogeneză metabolică; reacţiile cardio-vasculare; culoarea pielii; evaporarea apei* prin piele sau suprafaţa respiratorie. Gradul de dezvoltare a fiecărei modalităţi fiziologice depinde de specie, dimensiunea lor corporală şi de condiţiile mediului.

Metabolismul energetic. La poikiloterme acesta se modifică în acelaşi sens cu temperatura mediului înconjurător, adică scade la temperatura joasă a mediului şi creşte la o temperatură ridicată, deci invers comparativ cu homeotermele (fig. 396). Totuşi, numeroase cercetări au constatat că metabolismul poikilotermelor nu se supune într-un mod riguros regulii Van't Hoff, din cauza adaptării la temperatură a acestor animale. De exemplu, dacă peştii marini sunt trecuţi de la o temperatură mai joasă, la o temperatură mai ridicată cu 10°C, la început consumul de

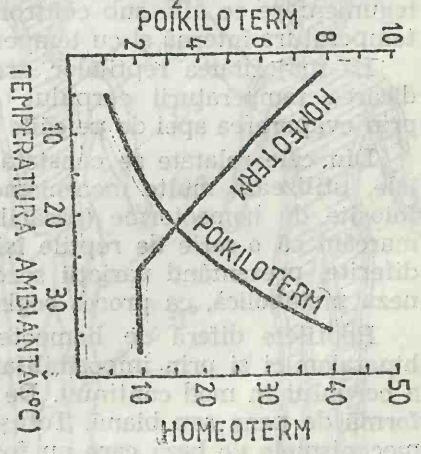


Fig. 396. Relaţia dintre consumul de O_2 şi temperatura mediului ambiant la poikiloterme şi homeoterme.

O_2 crește corespunzător regulii Van't Hoff, după care începe să scadă, ceea ce sugerează că poikilotermele pot să-și mențină metabolismul energetic constant într-un interval termic îngust.

Utilizarea metabolismului energetic în vederea termoreglării se observă la femela de piton, care în timpul incubării ouălor, reușește să mențină temperatura corpului la circa 33°C, care depășește cu 7,3°C temperatura mediului, prin contracții musculare spasmodice. Acest mod de comportare amintește de *„termogeneza cu frison"* a homeotermelor. La șopârle, acest mecanism nu funcționează. Termogeneza cu frison o regăsim la albine, care reușesc să mențină temperatura din stup în jurul valorii de 32°C, prin bătăile aripilor.

Modificarea termolizei prin sistemul circulator. Întâlnit la homeoterme, mecanismul se regăsește și la unele poikiloterme. De exemplu, iguana din insulele Galapagos, își menține ziua temperatura corpului în jurul valorii de 37°C prin reacții comportamentale. Ea se hrănește cu algele din apă, unde temperatura este cu 10—15°C inferioară celei de pe uscat. Diminuarea termolizei, în timpul scufundării, se realizează prin *scăderea irigației cutanate* produsă prin vasoconstricție periferică și bradicardie. La iguana, aceste reacții nu sunt declanșate de centrii termoreglatori hipotalamici, ci reprezintă răspunsuri reflexe sau locale.

Conservarea temperaturii corpului prin *mecanismul circulației sângelui în contracurent,* observat la extremitățile nude ale unor homeoterme, se observă și la unele poikiloterme. De exemplu, la ton, la care temperatura corpului este cu 10°C superioară apei, se află de fiecare parte a corpului câte 2 perechi de artere și vene între care există o rețea admirabilă. Acest ansamblu vascular funcționează ca un schimbător de căldură în contracurent, împiedicând pierderea căldurii corpului: căldura generată în corp nu ajunge la branhii unde ar putea fi pierdută în mediul exterior, ci este cedată sângelui venos care se reîntoarce în corp.

Termoliza prin evaporarea apei. Poate fi controlată într-un grad oarecare și la unele poikiloterme. De exemplu, *Rana catesbiana* își poate controla rata de evaporare a apei. Activitatea secretorie a glandelor mucoase tegumentare se află sub controlul SN, rata de secreție variind direct cu temperatura internă și cu temperatura ariei hipotalamice.

La majoritatea reptilelor, frecvența respiratorie crește o dată cu ridicarea temperaturii corpului, ceea ce accentuează deperdiția termică prin evaporarea apei de pe căile respiratorii.

Din cele relatate se constată că unele poikiloterme, în special reptilele, utilizează multe mecanisme fiziologice termoreglatoare, care sunt folosite de homeoterme (păsările și mamiferele). Totuși, trebuie să remarcăm că o serie de reptile își reglează temperatura corpului în grade diferite, prezentând variații sezoniere și diurne. De asemenea, termogeneza metabolică, ca proces reglator, joacă un rol minor sau lipsește.

Reptilele diferă de homeoterme prin lipsa centrilor termoreglatori hipotalamici și prin imposibilitatea de a-și menține temperatura ridicată a corpului în mod continuu. De asemenea, le lipsește o termoizolare sub formă de pene sau blană. Totuși, strămoșii reptilelor „au utilizat" toate mecanismele de bază care au fost perfecționate ulterior în decursul evoluției păsărilor și mamiferelor. În felul acesta *au apărut homeotermele* „adevărate".

29.3. HOMEOTERMIA

Homeotermia, această condiție care asigură o mult mai mare independență față de variațiile termice ale mediului, desfășurarea unor activități fiziologice, biologice de nivel ridicat, la diferite temperaturi ambiante, *se realizează prin echilibrarea* controlată a proceselor de producere de căldură — *termogenetice* — cu cele de pierdere a căldurii — *termolitice.*

La mamiferele euteriene *temperatura centrală* (internă) a corpului variază, după specie, între 36—39°C; la păsări între 39—42°C, iar la monotreme și marsupiale între 30—35°C. Numeroase homeoterme sunt virtual poikiloterme la naștere. Astfel, șobolanul devine perfect homeoterm după 73 de zile de la naștere. O situație similară este regăsită și la multe păsări.

Incapacitatea termoreglării la naștere, reprezintă o adaptare în vederea unei dezvoltări rapide cu o cheltuială energetică minimă. O dată cu creșterea dimensiunilor corporale, pierderile de căldură pe unitate de greutate devin tot mai mici, se dezvoltă sistemele fiziologice termoreglatoare și învelișurile izolatoare (blana, pene) necesare homeotermiei.

Temperatura de la suprafața corpului *(externă),* la om, este cu 0,5°C inferioară celei interne (centrale: 36,5°C în axilă) și prezintă variații mari de la un teritoriu la altul în funcție de suprafața expusă, temperatura ambiantă și intensitatea reacțiilor adaptative circulatorii cutanate (fig. 497).

De asemenea, temperatura corpului suferă variații circadiene, având, la om, minima în jurul orei 4—6 și maxima în jurul orei 18 (fig. 398). La femei se întâlnesc oscilații ale temperaturii corpului în cursul ciclului ovarian. O dată cu ovulația, temperatura corpului crește cu 0,4—0,5°C, uneori cu 1°C și chiar mai mult, menținându-se ridicată în tot timpul persistenței corpului galben, din cauza secreției de progesteron. Această modificare, sincronă cu ovulația, constituie un test de precizare a ovulației, care prezintă importanță pentru stabilirea perioadei fertile a femeii.

După cum s-a relatat mai sus, la homeoterme, menținerea temperaturii corpului are loc prin echilibrarea proceselor termogenetice cu procesele termolitice (fig. 399). În condițiile bazale, cantitatea de căldură produsă de corp ar putea urca temperatura acestuia cu circa 1°C/oră, dacă n-ar exista mecanismele de termoliză.

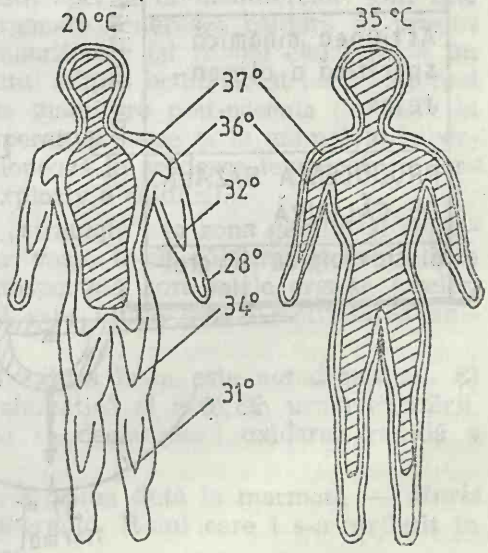


Fig. 397. Izotermele corporale la diferite temperaturi ale camerei (după B a c i u).

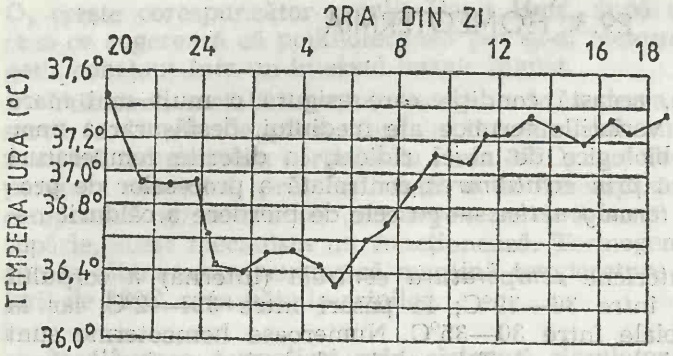


Fig. 398. Variațiile circadiene ale temperaturii rectale la om.

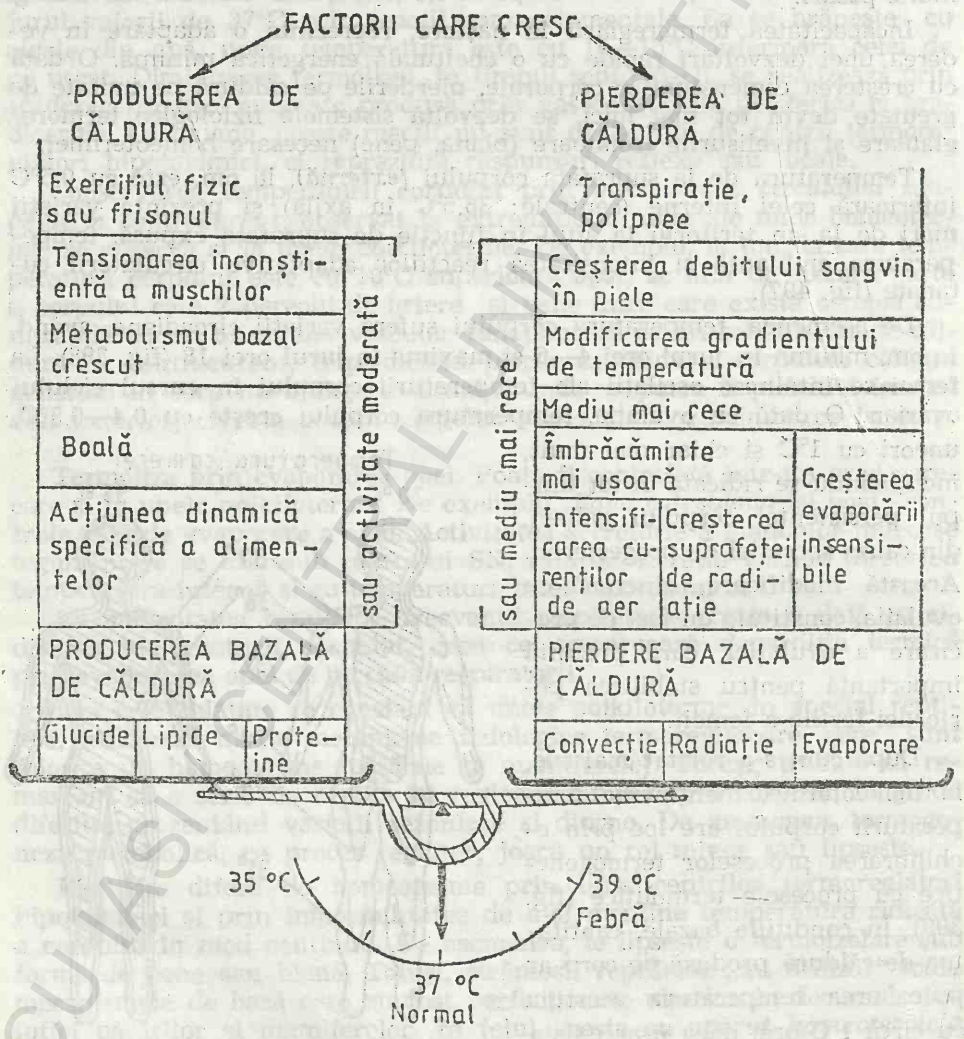


Fig. 399. Balanța termogenezei și a termolizei.

BCU IAȘI CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

29.3.1. TERMOGENEZA

Căldura este generată în mod continuu la nivelul organismului, ea reprezentând produsul final al metabolismului. În repaus, cea mai mare cantitate de căldură se produce la nivelul organelor viscerale toracoabdominale și din cutia craniană. Aceste organe participă cu 7% la întreaga producție calorică a organismului. Ficatul produce circa 20% din totalul căldurii, din care cauză sângele care părăsește ficatul depășește cu 1—2°C temperatura rectală. Restul temperaturii se produce în mușchi și tegument. În repaus, temperatura produsă de periferie, mușchi și piele, este de circa 20%. În efort fizic, producătorul principal devine musculatura.

Intensificarea termogenezei, în cazul expunerii organismului animal la frig, are loc atât pe seama sistemului muscular somatic, alcătuind ceea ce se numește *termogeneză cu frison,* cât și a viscerelor, inclusiv a țesutului adipos, alcătuind *termogeneza fără frison.*

La păsări, termoreglarea chimică se realizează predominant prin termogeneză cu frison, iar pisica și iepurele posedă numai termogeneză fără frison.

Creșterea termogenezei, în cazul scăderii temperaturii ambiante, începe la acea valoare termică la care mecanismele reglării fizice ale deperdiției calorice nu mai pot asigura menținerea temperaturii centrale. Temperatura mediului ambiant, la care se declanșează termoreglarea chimică prin creșterea termogenezei, se numește *temperatură critică.* Ea reprezintă valoarea limită inferioară a zonei de „neutralitate termică", care pentru omul îmbrăcat este de 20—22°C, iar pentru cel dezbrăcat între 26—30°C. În zona termică neutră valoarea termogenezei este minimă; ea nu poate fi redusă sub valorile bazale. În efort fizic calorigeneza crește de 18 ori. Factorii care joacă un rol major în termogeneză, sunt indicați în figura 399.

Țesutul adipos brun. Este un țesut special al mamiferelor. Din cele relatate anterior rezultă că toate organele generează căldură ca produs final al reacțiilor metabolice, dar mamiferele (și numai ele) posedă un *organ termogen special* denumit țesutul adipos brun. Acest țesut este mai bine dezvoltat și mai activ la multe mamifere nou-născute (inclusiv la om), la mamiferele adaptate la temperaturi joase și la animalele hibernante în momentul trezirii. El reacționează la scăderea temperaturii corporale prin generarea într-un mod exploziv a căldurii.

Țesutul este plasat, într-un mod „strategic", în zona gâtului și regiunea toracică, în apropierea marelor vase, încât căldura generată este rapid înmagazinată de sânge și transportată spre acele organe (creier, inimă) a căror temperatură ridicată este vitală pentru activitatea animalelor homeoterme.

Excitantul fiziologic al țesutului adipos brun este *noradrenalina.* El prezintă o foarte bogată inervație simpatică și care, în urma excitării, activează adrenilatciclaza, prin care se declanșează oxidarea rapidă a lipidelor.

Țesutul adipos brun a fost descris prima dată la marmotă — *Muris alpinus* și a fost denumit *glanda hibernală.* Rolul care i s-a atribuit în hibernare a fost confirmat abia recent.

Din punct de vedere histologic țesutul este foarte vascularizat, conți-

nând multă mioglobină, citocromi și compuși flavonici, care îi conferă culoare specifică. De asemenea, celulele sunt mai mici, poligonale și nu sferice, cu numeroase picături de lipide dispersate (nu sub forma unei picături unice, centrale); mitocondriile sunt numeroase.

Din punct de vedere biochimic, acest țesut diferă de țesutul adipos obișnuit prin aceea că el conține mai multă apă, proteine, fosfolipide, colesterol și unele enzime mitocondriale; prin metoda „in vitro" s-a constatat că respirația lui este mai intensă.

Produsul final al reacțiilor chimice pare a fi, mai degrabă, *căldura* decât ATP, datorită decuplării fosforilărilor oxidative. Țesutul poate determina ridicarea bruscă a temperaturii corporale a unor mamifere, fără intensificarea activității musculare.

29.3.2. TERMOLIZA

Deperdiția căldurii sau termoliza se realizează prin următoarele procese fizice.

Iradierea. La un subiect dezbrăcat la temperatura normală a camerei, aceasta reprezintă principala modalitate (circa 60%) de deperdiție calorică. Termoliza prin iradiere înseamnă pierderea căldurii sub formă de raze infraroșii, care, la om, reprezintă unde electromagnetice de 5—20 μm. Termoliza prin iradiere depinde de capacitatea de emisie a suprafeței corporale și de temperatura mediului ambiant. Dacă temperatura corpului este mai mare decât a mediului ambiant, o cantitate mai mare de căldură este iradiată de corp decât este absorbită din mediul înconjurător (toate corpurile care emit anumite radiații pot să le și absoarbă). Gradientul termic între suprafața corpului și mediul înconjurător poate fi modificat prin mecanisme fiziologice, care modifică temperatura pielii, și anume:

Irigarea cutanată. Prin modificarea irigației pielii temperatura tegumentului poate oscila, la om, între 15°C (în cazul expunerii la frig) și valoarea temperaturii corporale interne (centrale). Răcirea tegumentului, asociată cu creșterea tonusului simpato-adrenal, produce vasoconstricție cutanată, cu reducerea debitului circulator la 0,2 ml/minut/100 g.

În cursul vasodilatației active din tegumentul degetelor, sub acțiunea substanțelor vasodilatatoare, sau prin scăderea tonusului vasoconstrictor, debitul circulator cutanat poate ajunge la 120 ml/min./100 g. Degetele pot funcționa ca un „radiator" foarte eficace de căldură.

La bovine variații vasomotorii cauzate de temperatură apar și în zonele coarnelor, ceea ce le conferă, alături de alte funcții, și rol termoreglator.

Modificarea volumului sanguin. Un om neaclimatizat își poate mări volumul sanguin cu circa 10% după 2—4 ore de expunere la cald. Creșterea volemiei se realizează prin pătrunderea în circulație a lichidului din țesuturi, în special din piele, mușchi și ficat; elementele figurate pătrund din splină; hematocritul și concentrația proteinelor plasmatice scad.

Creșterea vitezei de circulație a sângelui. Creșterea debitului cardiac determină o mărire a vitezei de circulație a sângelui prin vasele dila-

tate din piele. În felul acesta crește transportul de căldură din interiorul corpului spre suprafață, prin care se intensifică deperdiția excesului caloric.

Rolul extremităților denudate, în conservarea sau pierderea căldurii, se pune cu deosebită acuitate la animalele arctice, care prezintă un strat termoizolator puternic dezvoltat (blana, paniculul adipos). Pentru a fi utile termoreglării, extremitățile trebuie să fie rezistente la frig și capabile de a reține sau ceda rapid căldura. Temperatura membranei interdigitale a unui pescăruș a variat între 0°C—4,9°C la temperatura ambiantă de —16°C; la câinii de sanie, la temperatura mediului de —30°C, temperatura perniței piciorului era de 0°C.

Evitarea pierderii căldurii, prin extremitățile denudate se face prin schimbul de căldură prin contracurent. Arterele extremităților sunt localizate central și sunt înconjurate de numeroase vene subțiri. În vederea conservării căldurii circulația periferică este diminuată, iar căldura din artere este cedată venelor. În vederea intensificării termolizei crește cantitatea de sânge ce irigă zonele periferice, ceea ce face ca sângele, care se reîntoarce spre corp, să fie mai rece.

Schimbul de căldură prin contracurent este folosit și de animalele care trăiesc în zonele calde. De exemplu, antilopele și gazelele își pot adapta temperatura corpului la 46,5°C, în timp ce temperatura creierului este menținută la o valoare mai mică cu 2,9°C, datorită unei rețele admirabile din artera carotidă. Această rețea pune în contact sângele cald din artera carotidă, ce urmează a iriga creierul, cu sângele venos mai rece care se reîntoarce din cavitatea nazală, unde a fost răcit prin evaporarea lichidelor de la nivelul mucoasei nazale.

Postura. Gradul de răcire al corpului depinde de suprafața corporală expusă. La omul dezbrăcat, aflat în poziție ostostatică (în picioare), circa 85% din suprafața pielii este expusă iradierii calorice. Într-un mediu încălzit animalele dorm în poziție relaxată, mărind suprafața de iradiere; la frig, poziția ghemuită reduce suprafața totală corporală, îndeosebi toracele și abdomenul.

La homeotermele din diverse zone climatice, mărimea suprafeței corporale este adaptată funcției de termoreglare. După *regula lui Bergman,* speciile homeoterme au talia mai mare în regiunile reci și mai mică în regiunile calde. Animalele mari, având o suprafață corporală proporțional mai mică, se răcesc mai greu comparativ cu animalele mici. *Regula lui Allen* se referă la relația dintre *temperatura mediului* și *dimensiunile extremităților corporale* ale mamiferelor: animalele care trăiesc în zone reci au coada, urechile și picioarele mai scurte, deci o suprafață mai mică decât cele care trăiesc în zonele calde.

Conducția. Reprezintă pierderea directă a căldurii din tegument, prin contactul direct al acestuia cu un corp a cărui temperatură este inferioară.

Convecția era considerată ca o modalitate de pierdere a căldurii în fluidele ambiante. Pierderea căldurii prin curenții de aer mai era denumită deperdiție calorică prin convecție. Se consideră că aceasta nu trebuie considerată ca un factor special al termolizei, deoarece ea contribuie numai la conducție sau iradiere (H o a r).

Pierderea căldurii prin conducție se realizează și în cazul imersiunii. Apa, având o căldură specifică mult mai mare decât a aerului, determină ca pierderile de căldură la temperatura apei de 20°C să crească de 200

ori comparativ cu pierderile prin aer. Din această cauză, numai subiecții cu un depozit abundent de grăsime subcutanată pot înota un timp îndelungat în apa rece. Stratul subcutanat de lipide, caracteristic mamiferelor, reprezintă unul din cei mai buni „izolatori termici" naturali ai organismelor, deoarece viteza de conducere termică este egală cu circa 1/4 din viteza altor organe. Animalele din zonele arctice prezintă stratul de grăsime subcutanată mult mai abundent, ceea ce le permite menținerea temperaturii corporale normale.

Reducerea pierderii de căldură realizată de penaj, păr și blană se datorează faptului că acestea reții un strat de aer în contact cu pielea, care este rău conducător termic. Gradul de dezvoltare a penajului și a blănii este adaptat la condițiile termice. Modificările sezoniere ale eficacității termoizolatoare ale blănii animalelor arctice oscilează între 12—52%.

Evaporarea apei. Termoliza prin iradiere sau conducție este eficace numai la temperaturi joase, în timp ce evaporarea apei corporale constituie, întotdeauna, un factor de pierdere a căldurii. Evaporarea unui gram de apă absoarbe o cantitate de 0,58 Kcal. Deoarece un om, chiar la temperatura normală a camerei, pierde în 24 de ore circa 500 ml apă prin tegument, chiar în lipsa secreției sudorale și circa 350—400 ml prin vaporii din aerul expirat, rezultă o deperdiție totală de circa 600 Kcal/24 ore prin evaporarea apei.

La temperaturi mai ridicate valoarea deperdiției calorice, prin evaporarea apei, în special din tegument, crește enorm. Viteza de evaporare a apei este influențată de gradul de umiditate a atmosferei. Un om poate să-și mențină temperatura corporală normală la o temperatură ambiantă de peste 100°C, cu condiția ca aerul să fie perfect uscat. Din contră, o temperatură a mediului ambiant de numai 50°C, dar într-o atmosferă umedă, determină o creștere rapidă a temperaturii corpului.

Cantitatea de sudoare secretată în 24 de ore variază în limite foarte largi în raport de funcția de termoreglare. Astfel, într-un mediu rece secreția este nulă; într-un mediu cu temperatură foarte ridicată, poate crește la 1,6 litri/oră la persoanele neadaptate și până la 3,5 l/oră la cei aclimatizați. Aclimatizarea se realizează prin proliferarea glandelor și creșterea hipotoniei sudorii. În funcție de debitul secretor, evaporarea totală a sudorii va absorbi peste 900 Kcal/oră la subiecții neaclimatizați și, respectiv, 2000 Kcal/oră la cei aclimatizați.

La animale lipsite de glande sudoripare sau cu număr redus (câine, bou, pisică, păsări), termoliza se realizează prin *polipnee termică*, ce intensifică evaporarea apei de-a lungul suprafeței respiratorii superioare. În lipsa glandelor sudoripare prin tegument se evaporă un volum apreciabil de apă, prin *perspirație insensibilă*, deoarece pielea nu este complet impermeabilă pentru apă.

Sub aspect evolutiv, tegumentul a jucat, probabil, un rol important în termoreglare, cu mult înaintea apariției homeotermiei. La amfibieni, straturile dermale intens vascularizate participă la funcția respiratorie; la unele reptile ele reprezintă un rezervor și un radiator termic, devenind la mamifere organul major al termoreglării.

În toate cazurile relatate se observă o vasodilatație periferică la cald și vasoconstricție la rece, prin care se modifică irigarea cutanată și posibilitatea de termoliză.

La om, circa 2% din pierderile calorice se realizează prin căldură înmagazinată în materiile *fecale* și *urină*. Unele păsări, când au apă „în deficit", își umectează picioarele cu urină, care, prin evaporare, contribuie la scăderea temperaturii corporale.

29.3.3. ROLUL HIPOTALAMUSULUI ÎN TERMOREGLARE

Menținerea homeostaziei termice la organismele homeoterme se realizează prin două modalități principale: *1)* reacții și *activități comportamentale* (construirea adăposturilor, migrațiile, la om îmbrăcămintea, folosirea focului) și *2)* prin *centri termoreglatori* hipotalamici, care pe baza informațiilor primite „ajustează" în așa fel mecanismele termogenezei și termolizei încât temperatura internă a corpului să rămână în limita „programată genetic".

Centrul termostatic hipotalamic se află în aria preoptică și hipotalamică anterioară (POAH), unde sunt localizați termodetectorii de cald și rece. Informațiile termice integrate la acest nivel declanșează activități motorii hipotalamice, care conduc mecanismele de termoliză și termogeneză în vederea menținerii homeotermiei.

Centrul termolitic (antitermic) se află localizat în zona POAH, iar *centrul termogenetic* în zona hipotalamică posterioară. Lezarea centrului termolitic determină hipertermie care poate duce la moartea organismului, în timp ce lezarea centrului termogenetic provoacă o scădere a temperaturii până la 28°C.

Centrul termolitic poate fi „informat" atât pe cale reflexă, prin semnale termice transmise de la termodetectorii de cald și rece, situați în tegument sau unele organe interne, cât și direct de temperatura sângelui care irigă aria POAH. Într-adevăr, dacă se introduce în această zonă o „termodă" (un dispozitiv tubular în formă de „U") prin care poate circula apa cu o anumită temperatură prin intermediul căreia încălzim sau răcim local zona POAH, pot fi evocate reacțiile ce apar, obișnuit, în urma expunerii organismului la cald sau rece.

Centrul termogenetic din hipotalamusul posterior poate fi informat prin semnalele termice sosite direct de la termoreceptori, cât și prin informațiile integrate în prealabil la nivelul POAH. El nu reacționează la acțiunea directă a temperaturii sângelui care îl irigă sau la variația temperaturii din termoda implantată în această zonă.

Efectorii centrilor hipotalamici. *Centrul termolitic* acționează, pe de o parte, prin calea simpatică colinergică a cărei origine este în hipotalamusul anterior și care declanșează *secreția sudorală*, iar pe de altă parte, prin *inhibarea centrului termogenetic* din hipotalamusul posterior. Hipotalamusul posterior fiind de natură simpatică, prin inhibarea lui se reduce tonusul simpatic, ceea ce produce o *vasodilatație periferică* prin care se accentuează deperdiția termică, iar prin reducerea tonusului se diminuează termogeneza.

Centrul termogenetic prezintă 4 căi efectoare: *simpatoadrenergică, adenohipofiză* și *somatică* („frisonul termic").

Sistemul simpatic. Determină *vasoconstricție, piloerecție* (importanță redusă la om) și *oprirea transpirației*, care constituie mecanisme de conservare a căldurii. Tot pe această cale se eliberează adrenalina

și noradrenalina medulosuprarenaliană, care *accentuează rata metabolismului celular.*

Calea adenohipofizei. Răcirea ariei preoptice intensifică secreția de *tiroliberină,* care ajunge în adenohipofiză pe calea sistemului porthipofizar, intensificând secreția de *tirotropină.* Aceasta, prin acțiunea asupra tiroidei, intensifică secreția de *tiroxină.* Tiroxina mărește rata metabolismului celular. Creșterea termogenezei pe cale chimică prin tiroxină este un proces mai lent, care necesită un timp îndelungat în vederea hipertrofiei tiroidei urmată de hipersecreție de hormoni tiroidieni. Expunerea animalului la frig timp îndelungat determină o creștere cu 20—40% a glandei tiroide.

Calea somatică. În zona dorsomediană a hipotalamusului posterior, în apropierea ventriculului al treilea, se află *centrul frisonului.* Această arie este, în mod normal, inhibată de aria POAH. Prin răcirea ariei POAH centrul frisonului se excită și transmite comenzi la motoneuronii radiculari spinali, care determină, inițial, o creștere a tonusului muscular și, în paralel, o creștere cu 50% a producției calorice globale. O dată cu creșterea tonusului muscular peste valoarea critică începe frisonul termic, prin care termogeneza se intensifică cu 200—400%.

Termogeneza prin frison termic este neeconomică pentru organism, deoarece mișcările aerului înconjurător, datorită „tremurăturilor", intensifică termoliza. De aceea, la organismele aclimatizate la frig se intensifică termogeneza chimică, paralel cu reducerea termogenezei musculare.

Între centrii termoreglatori hipotalamici și *formația reticulată* există legături funcționale strânse. Ea poate acționa direct asupra ariei POAH prin tractusurile noradrenergice ce pleacă din trunchiul cerebral și trec prin zona hipotalamică laterală, sau prin intermediul scoarței cerebrale. Este cunoscut că solicitările psihice și alte influențe intercentrale interferează cu termoreglarea (febra din emoții).

29.4. HETEROTERMIA

Heterotermele sunt animale homeoterme care au „programat genetic" posibilitatea de a-și modifica periodic actele fiziologice prin care, în funcție de condițiile extreme de viață, ele ajung la starea animalelor poikiloterme.

Păsările sau mamiferele foarte mici, pentru a-și putea menține homeotermia, deseori, sunt nevoite să consume pe zi hrană egală cu greutatea lor. Având în vedere cheltuielile energetice mari necesare homeotermiei și locomoției, un număr redus de păsări de talie mică și numeroase mamifere mici „abandonează" pentru un timp homeotermia și devin, pentru un interval de ore sau zile, animale poikiloterme. Perioada de hipotermie adaptativă nu trebuie considerată ca o homeotermie slab dezvoltată sau inperfectă, ci ca o stare adaptativă precis cronometrată, din care organismul poate ieși prin termogeneză endogenă.

Hipotermia adaptativă poate fi divizată în câteva tipuri, fără ca între ele să existe o limită de separație netă:

Hipotermie superficială reglată (heteroterme nehibernante). La acest grup de animale temperatura corpului este redusă și reglată la un nivel

mai coborât, care variază în funcție de specie și de temperatura mediului fiind, în general, cu 10°C sub normotermie. Animalul poate fi letargic, dar, de regulă, este capabil de mișcări și răspunsuri coordonate. Așa se comportă, dintre mamiferele rozătoare, *veverița* și *cârtița*. Tot în homeoterme nehibernante intră unele *chiroptere, furnicarul, bursucul, ursul european, ursulețul spălător* etc.

Hipotermia profundă este o categorie unde intră animalele ce prezintă *amorțire zilnică* din perioada inactivității sau a somnului, sau *amorțire sezonieră*, aici aparțin *animale ce hibernează sau estivează.*

Între aceste grupe de animale, există mai multe diferențe cantitative decât calitative.

E s t i v a ț i a. În perioada de secetă și căldură, unele animale reacționează printr-o stare de amorțeală asemănătoare, în multe privințe, cu aceea de iarnă. Prin analogie cu hibernarea, această stare s-a numit *estivație* (sau *somnul estival*). Din punct de vedere biologic, fenomenul este considerat de mulți cercetători ca fiind asemănător cu hibernarea propriu-zisă, caracterizându-se, ca și aceasta din urmă, prin scăderea temperaturii corpului cu câteva grade comparativ cu temperatura mediului, reducerea metabolismului general și căderea într-o stare de „toropeală" (amorțire).

H i b e r n a r e a este un fenomen existent numai la anumite specii de animale, în general de talie mică, la care raportul între suprafața corpului/greutate corporală este mare, ceea ce determină o pierdere mai rapidă a căldurii comparativ cu animalele mari. Temperatura internă a organismului care hibernează, este cu numai 0,5—3°C mai ridicată decât a mediului înconjurător. Diminuându-se temperatura corpului, *scade gradientul termic* între corp și mediu, ceea ce reduce pierderea căldurii. Cei mai cunoscuți hibernanți, aparțin ordinelor: *Insectivora, Chiroptera, Rodentia,* iar dintre păsări, ordinul *Caprimulgiforme.*

Comparații între narcoză prin hipotermie și hibernare. Dacă temperatura corporală a unui animal homeoterm adevărat este coborâtă adecvat, se instalează un efect anestezic. Acest tip de anestezie, foarte util în anumite intervenții chirurgicale, poate fi obținut prin imersia corpului într-o baie de apă cu temperatura de 6—10°C, după o prealabilă anestezie ușoară, pentru a evita instalarea frisonului termic; temperatura corpului scade în aceste condiții la 28°C. Se pot obține și temperaturi de 15—18°C, dar la acest grad de hipotermie este necesară o inimă artificială și respirație artificială. Animalele de experiență au fost răcite până la circa 0°C, dar revenirea din starea de hipotermie necesită respirație artificială și o sursă calorică externă pentru reîncălzirea corpului.

Animalele care hibernează nu necesită nici un fel de asistență externă pentru revenire, ceea ce reprezintă o diferență majoră între narcoza prin hipotermie și hibernarea fiziologică.

Între narcoza prin hipotermie și hibernare există câteva diferențe esențiale: *1)* narcoza apare numai ca urmare a scăderii bruște a temperaturii corpului. Hibernarea fiziologică, deși apare, de regulă, iarna, este controlată de factorii interni, putând apărea, cum s-a constatat la *Citellus* în perioade regulate ale anului, chiar dacă temperatura mediului se menține artificial la 30—35°C. În perioada instalării hibernării termogeneza corpului scade intens. La marmotă, în cazul temperaturii foarte joase, termogeneza scade cu peste 98% din valoarea bazală avută înaintea hibernării; *2)* animalul narcotizat prin hipotermie necesită o

sursă externă pentru reîncălzire; animalul ce hibernează se încălzește spontan, degajând căldura într-un mod exploziv în cantitate de 3 000 Kcal/m²/24 ore, ceea ce determină o creștere a temperaturii corpului cu circa 20°C într-o oră; *3)* există mari diferențe în privința modului de funcționare a sistemului nervos. La homeotermele „adevărate", respirația se blochează când temperatura corpului ajunge la 19°C, în timp ce la animalele hibernante respirația continuă și la temperatura corporală de 5°C sau chiar mai redusă. De asemenea, nervul izolat de la șobolan (animal nehibernant) nu conduce semnale electrice la 9°C, în timp ce nervul de hamster (hibernant) le conduce și la o temperatură de sub 3,4°C. De asemenea, atriile își mențin automatismul la animalul hibernant și la temperatura de 5°C, în timp ce la șobolan automatismul dispare la 16—18°C.

Un animal ce hibernează, deși se află într-o stare apropiată animalelor poikiloterme, nu are sistemele termoreglatoare complet blocate; temperatura corpului nu urmează temperatura mediului, când aceasta se apropie de punctul de congelare. În acest moment animalul hibernant se trezește și devine homeoterm.

Hibernarea reprezintă, deci, o stare fiziologică legată de evoluția animalelor homeoterme în anumite condiții extreme.

În perioada hibernării au fost puse în evidență o serie de *variații fiziologice, astfel:*

Temperatura corpului este apropiată de aceea a animalelor poikiloterme, până la limita inferioară ce precede congelarea. Scăderea temperaturii corpului de la 32°C la 8°C, atunci când temperatura mediului este joasă, se instalează în circa 10 ore; la trezire urcarea temperaturii corpului de la 4°C la 35°C se face mai rapid (4 ore).

Rata metabolică scade la 1/10—1/100 din nivelul bazal. Coeficientul respirator este foarte scăzut, ceea ce indică o mobilizare a lipidelor. În faza de pregătire pentru hibernare coeficientul respirator este peste 1, din cauza transformării glucidelor în lipide.

Frecvența respiratorie la *Citellus* scade de la 100—200/min. la circa 4/min. și este periodică.

Variații mari suferă aparatul cardiovascular.

Frecvența cardiacă la *Citellus* este de 200—300/minut, dar scade la 10—20/min.

Presiunea sanguină inițial scade dar ulterior crește, datorită vasoconstricției și viscozității mărite a sângelui. La unele rozătoare s-a observat o depozitare crescută a sângelui în rezervoare sanguine (splina).

Greutatea corporală la unele specii de animale, înaintea intrării în hibernare, se dublează prin creșterea rezervelor de lipide, în general, și a țesutului adipos brun, care prezintă o importanță deosebită în perioada de „trezire".

Comportamentul alimentar, deosebește 2 grupe principale de animale hibernante: unele care nu-și fac provizii pentru perioada de hibernare și folosesc ca surse energetice grăsimea depozitată, funcția lor digestivă fiind, practic, nulă; altă grupă de animale își adună o mare cantitate de hrană în vizuină pe care o consumă treptat în timpul „trezirilor", funcția lor digestivă fiind, totuși, mult diminuată comparativ cu perioada de activitate.

Micțiunea se declanșează în condiții normale de hibernare, la intervale variabile de timp, în funcție de specia de animal. La marmotă, acest act se desfășoară de 5—7 ori pe parcursul celor 157 zile de hibernare.

Concentrația electroliților suferă variații mari. De exemplu, Mg crește foarte mult (25% la hamsterul auriu; 65% la *Citellus;* 92% la arici). Acest ion prezintă efecte anestezice, dar se pare că nu el este cel care determină somnul de iarnă.

Sistemul endocrin suferă variații mari: în general, activitatea tiroidei diminuează; secreția de noradrenalină se intensifică, dar corticosuprarenala nu răspunde prin hiperactivare, cum se comportă animalul în stare de activitate, supus la temperatură rece; insulele Langerhans se hipertrofiază.

Electrocorticograma majorității animalelor aflate în hibernare profundă arată o „liniște corticală". Cercetările electrofiziologice au stabilit că cel puțin anumite zone, și anume, care controlează sensibilitatea și motricitatea organismului, nu funcționează în această stare. Temperatura corticală, la care se instalează „liniștea corticală", variază de la o specie la alta. De exemplu, la popândăul mare ea apare la 6°C, iar la marmotă apare la 11°C. Totuși, s-a constatat că, pe parcursul hibernării, există un oarecare grad de sensibilitate tactilă, termică, dureroasă, auditivă etc. De asemenea, anumite zone subcorticale rămân funcționale, asigurând controlul termic, cardiac și respirator al organismului.

*

La păsări, hipotermia reversibilă poate fi exprimată în 3 forme:

— *amorțirea periodică* produsă de răcirea bruscă a vremii. Revenirea la starea normală se face rapid, pe măsura restabilirii condițiilor favorabile ale vremii. În această categorie intră lăstunii, colibrii și unele specii de caprimulgi;

— *amorțirea din timpul nopții,* caracteristică colibrilor, dar și unor lăstuni, care își reduc foarte mult activitatea nocturnă din cauza lipsei insectelor;

— *intrarea sezonieră în amorțire,* asemănătoare somnului letargic al mamiferelor homeoterme, demonstrată numai la o specie de caprimulg — *Phalaenoptilus nuttalli.*

Unele specii de păsări de talie mică trag o serie de foloase de pe urma acestei stări, cruțând, pentru o anumită perioadă de timp, rezervele energetice proprii. De ce alte specii de animale nu beneficiază de pe urma unui asemenea fenomen este o întrebare care își așteaptă încă răspunsul.

Unui animal de talie mică, cum ar fi liliacul sau pasărea colibri, pentru a ieși din starea de amorțire cu un ritm de 1°C/min., îi trebuie circa $^1/_2$ oră sau chiar mai puțin, în timp ce la păsările și mamiferele mari timpul de intrare și de ieșire din hipotermia zilnică ar fi foarte mare. De asemenea, cheltuielile necesare reîncălzirii unei mase mari de țesut, sunt foarte mari. Deci, dacă am admite că un animal mare ar avea timpul necesar să intre și să iasă zilnic din această stare, el n-ar profita cu nimic de pe urma acesteia, deoarece costul energetic ar fi foarte ridicat.

Biblioteca Centrală Universitară
BIBLIOTECA DE BIOLOGIE
Cota veche 48000 Prețul lei

BIBLIOGRAFIE

Andronescu, A., *Anatomia funcțională a sistemului nervos central.* E.D.P., București, 1979.

Baciu, I. *Fiziologia omului.* E.D.P., București, 1977.

Badiu, Ch., Teodorescu-Exarcu, I. *Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos.* Ed. Medicală, București, 1978.

Benetato, Gr. (sub redacția). *Elemente de fiziologie normală și patologică.* Ed. Medicală, București, 1962.

Best, C. H., Taylor, N. B. *The physiological Basis of Medical Practice.* Williams et Wilkins comp., Baltimore, 1966.

Bittman, E. *Cibernetica și biologia.* Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1974.

Brush, R. F. Levine, S. *Psychoendocrinology.* Acad. Press Inc. San Diego, N.Y., Boston, 1989.

Coprean, Dr. *Fiziologia animalelor și a omului.* Lito. Univ. C-ța, 1992.

Cotruț, M. *Fiziologia animalelor domestice.* E.D.P., Bucurști, 1975.

Cristea, N. Boișteanu I., Barza E., Barbure T., Fiziologia animalelor domestice, E.D.P., București, 1978.

Despopoulos, A Silbernagl. S., Color atlas of Physiology, Thieme G Verlag. Stuttgart, N.Y., 1991.

Dorofteiu, M. *Fiziologie.* Ed. Argonaut, Cluj-Napoca, 1992.

Durham, R. M. *Human Physiology.* Wm. C. Brown Publ., Iova, 1989.

Eckert, R., Randall, D. *Animal Physiology,* W. H. Freeman and Comp., San Francisco, 1983.

Franchimont, P. (Ed). *Clinics in Endocrinology and Metabolism.* W. B. Saunders Comp., London, Philadelphia, Toronto, 1986.

Frederickson, R. C. A. (Ed). *Neuroregulation of autonomic, endocrine and immune systems.* Martinus Nijhoff Publ., Boston, 1986.

Ganong. W. F. *Review of Medical Physiology.* Appleton and Lange Norwalk, California, 1995.

Ganten, D., Pfaff, D. D. (Eds). *Behavioral aspects of Neuroendocrinology.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, N.Y., London, Paris, 1990.

Geschwind, N. *Specialisation of Human Brain.* Sc. Amer., 281, 159, 1979.

Goodman, H. M., *Basic Medical Endocrinology.* Raven Press, NY, 1988.

Gordon, M. S., Bartholomew G. A., Grinnell, A. D., Jorgensen, C. B., White, N. *Animal Physiology.* McMillan Publ. Co., NY, London, 1982.

Groza, P. *Fiziologie umană.* Ed. Medicală, București, 1990.

Guyton, A. C. *Textbook of Medical Physiology.* W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Tokyo, 1991.

Hăulică, I. *Fiziologie umană.* Ed. Medicală, București, 1989.
Hăulică, I. *Sistemul nervos vegetativ.* Ed. Medicală, București. 1975.
Hefco, V. *Fiziologie animală. Funcțiile de relație.* Ed. Univ. Iași, 1989.
Hefco, V. *Fiziologie animală. Funcțiile de nutriție.* Lit. Univ. Iași, 1980.
Hefco, V., *Fiziologie experimentală.* Lit. Univ. Iași, 1975, 1976, 1977.
Hefco, V., Rotinberg, P. *Feeding behaviour in rats with isolated medial hypothalamus. J. Physiol.* (Paris), 1977, p. 73, 675.
Hefco, V., Rotinberg, P., J'itariu, P. *Carbohydrate metabolism in rats after partial or total isolation of the medial hypothalamus.* Rev. „Endocrinologie", Leipzig, 1975, p. 65, 196.
Hefco, V., *Neurobiologie: rolul hipotalamusului în reglarea comportamentului alimentar și al metabolismelor intermediare.* Ed. Univ. Iași, 1993.
Hoar, W. S. *General and Comparative Physiology.* Prentice Hall. Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1975.
Iversen, L. L. *The chemistry of the Brain.* Sc. Amer., 1979, nr. 3, p. 241.
Kobayashi, H., Bern, H., Urano, A. *Neurosecretion and the Biology of Neuropeptides.* Japan Sc. Press, Tokyo, Springer-Verlag, 1985.
Kostiuk, P. G. et al. *Biofizika.* „Vâssa școla", Kiev, 1999.
Kreindler, A. *Structura și funcțiile sistemului nervos central.* Ed. Acad. Române, București, 1976.
Lazăr, M. *Curs de anatomie și fiziologie a omului.* Lit. Univ. Iași, 1973.
McGeer, L. P., Eccles, J., McGeer, E. G. *Molecular Neurobiology of Manmalian Brain.* Plenum Press, N.Y.—London, 1987.
Melnic, B., Hefco, V., Crivoi, A., *Fiziologia omului și a animalelor.* Ed. Știința, Chișinău, 1993.
Martinez, J. (Ed.) *Peptide hormones as prohormones.* Processing, Biological activity, Pharmacology, Ellis Horwood Limited Publ., N.Y.—Toronto, 1989.
Nijkamp, F. P., D. de Wied. *Hypertension, Brain catecholamines and Peptides.* Elsevier Amsterdam, N.Y., Oxford, 1989.
Penzlin, H. *Lehrbuch der Tierphysiologie.* VEB Gustav Fisher Verlag, Jena, 1991.
Picoș, A. *Fiziologia animală.* Lit. Univ. București, 1982.
Pintea, V., Manta, D., Cotruț, M., Sălăgea'nu, G. *Fiziologie animală,* E.D.P., București, 1982.
Popoviciu, L., Hăulică, I. (Ed.). *Patologia sistemului nervos vegetativ.* Ed. Medicală, București, 1982.
Pora, E., (Red.) *Homeostazia.* Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1981.
Proser, C. L. *Comparative Animal Physiology.* W. B. Saunders Comp., Philadelphia—London—Toronto, 1973.
Robu, A. I. *Stress i hipotalamiceschie gormonâ.* Ed. Știința, Chișinău, 1989.
Roșca, I. D. *Fiziologia animală.* E.D.P. București, 1977.
Rusu, V., Baran, T., Brănișteanu, D. *Biomembrane și patologie.* Ed. Medicală, București, 1988.
Șaragea, M. (Sub red.) *Fiziopatologie,* vol. 1, II. Ed. Medicală, București, 1981.
Schaffner, W. *Calcium homeostasis and osteoporosis.* Sandorama, IV, 5, 1987.
Schmidt-Nielsen, K. *Animal Physiology.* Univ. Press, Cambridge, 1981.
Schmidt, R. F. (Sub red.). *Fundamentals of Neurophysiology.* Springer Verlag, Heidelberg, N.Y., 1978.
Sherwood, L. *Human Physiology.* West Publ. Comp., St. Paul, NY, Los Angeles, California, 1989.
Squire, L. R. *Mechanisms of Memory.* „Sciences", nr. 1612, 1986.
Strungaru, Gr., Fiziologia animală, Tipogr. Univ. București, 1982.

Strungaru, Gr., Pop, M., Hefco, V. *Fiziologia animalelor și a omului.* E.D.P. București, 1983.

Șanta, N., Jitariu, P. *Fiziologia animalelor și a omului.* E.D.P. București, 1970.

Teodorescu-Exarcu, I. (Sub red.), *Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin.* Ed. Medicală, București, 1989.

Vasilescu, V., Mărgineanu, G. *Introducere în neurobiofizică.* Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1979.

West, J. B. (Ed). *Best and Taylor's Physiological basis al Medical Practice.* Williams et Wilkins Comp., Baltimore—London, 1985.

Whittom, G. C. (Ed). *Comparative Physiology of Thermoregulation,* vol. III — *Special aspects al thermoregulation.* Acad. Press, NY—London, 1973.

Witherspoon, J. D. *Human Physiology.* Harper et Row Publ. Inc. NY, Cambridge, San Francisco, 1984.

Wittenberger, C. *Evoluția funcției musculare la vertebrate.* Ed. Academiei Române, 1971.

BCU IAȘI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Coli de tipar: 39,75
Format: 70×100/16
Bun de tipar: 20.01.1998
Nr. plan: 1027

Tiparul executat la:
Imprimeria „ARDEALUL" Cluj
B-dul 21 Decembrie nr. 146
România
Comanda nr. 70302

BCU IASI / CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

ISBN 973 - 30 - 5213 - 2

BCU CENTRAL UNIVERSITY LIBRARY

Lei 48000